

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ALEXANDRE ASCHKENASY

DOCTEUR EN MÉDECINE
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS
CHARGÉ DE RECHERCHES AU C. N. R. S.

1^{re} THÈSE : Le rôle des glandes endocrines dans la production des lésions sanguines au cours de la carence protéique chez le Rat.

2^{me} THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 19 Mai 1954 devant la Commission d'Examen :

MM. Robert LÉVY, *Président.*
JOST, } *Examineurs.*
COUTEAUX, }





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552216_0025

ASCHKENASY (Alexandre). —

Le rôle des glandes endocrines dans la production des lésions sanguines au cours de la carence protéique chez le Rat. —

Paris, Multigr., 148 p., tabl.

Th. Sc. Nat. Paris, Ser. A. 2667, N° 3539.

ASCHKENASY (Alexandre). —

Le rôle des glandes endocrines dans la production des lésions sanguines au cours de la carence protéique chez le Rat. —

Paris, Multigr., 148 p., tabl.

Th. Sc. Nat. Paris, Ser. A. 2667, N° 3539.

ASCHKENASY (Alexandre). —

Le rôle des glandes endocrines dans la production des lésions sanguines au cours de la carence protéique chez le Rat. —

Paris, Multigr., 148 p., tabl.

Th. Sc. Nat. Paris, Ser. A. 2667, N° 3539.

ASCHKENASY (Alexandre). —

Le rôle des glandes endocrines dans la production des lésions sanguines au cours de la carence protéique chez le Rat. —

Paris, Multigr., 148 p., tabl.

Th. Sc. Nat. Paris, Ser. A. 2667, N° 3539.

1^{re} THÈSE : Le rôle des glandes endocrines dans la production des lésions sanguines au cours de la carence protéique chez le Rat.

2^{me} THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 19 Mai 1954 devant la Commission d'Examen :

MM. Robert LÉVY, *Président.*

JOST,
COUTEAUX, } *Examineurs.*



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
 A. DENJOY T Théorie des Fonctions.
 L. LUTAUD T Géographie physique et Géologie dynamique.
 E. DARMOIS T Enseignement de Physique.
 Robert LÉVY T Physiologie comparée.
 FOCH T Mécanique physique et expérimentale.
 PAUTHENIER T Electrotechnique générale.
 DE BROGLIE T Théories physiques.
 JOB T Chimie générale.
 PRENANT T Anatomie et Histologie comparées.
 GARNIER T Géométrie supérieure.
 PÉRÈS T Mécanique des fluides et applications.
 LAUGIER T Physiologie générale.
 M. CURIE T Physique (P.C.B.).
 G. RIBAUD T Hautes températures.
 CROZE T Physique théorique et physique céleste.
 DUPONT T Théories chimiques.
 VALIRON T Calcul différentiel et Calcul intégral.
 BARRABÉ T Géologie structurale et géologie appliquée.
 VAVON T Analyse et mesures chimiques.
 G. DARMOIS T Calcul des probabilités et Physique mathématique.
 Jacques BOURCART. T Géographie physique et Géologie dynamique.
 AUBEL T Chimie biologique.
 M^{me} JOLIO-CURIE. T Physique générale et Radioactivité.
 PLANTEFOL T Botanique.
 CABANNES T Recherches physiques.
 GRASSÉ T Evolution des êtres organisés.
 PRÉVOST T Chimie organique.
 BOULIGAND T Application de l'analyse à la Géométrie.
 CHAUDRON T Chimie appliquée.
 WYART T Minéralogie.
 TEISSIER T Zoologie.
 MANGENOT T Biologie végétale.
 P. AUGER T Physique quantique et relativité.
 MONNIER T Physiologie générale.
 PIVETEAU T Géologie.
 ROCARD T Physique.
 H. CARTAN T Mathématiques (E.N. Supérieure)
 LAFFITTE T Chimie générale.
 FAVARD T Mécanique générale.
 COULOMB T Physique du Globe.
 M^{lle} COUSIN T Biologie animale (P.C.B.).
 CHRÉTIEN T Chimie minérale.
 P. DRACH T Zoologie.
 KASTLER T Physique.
 EPHRUSSI T Génétique.
 WURMSER T Biologie physico-chimique.
 BAUER T Chimie - Physique.
 RIVIÈRE T Géologie (P.C.B.).
 GAUTHERET T Biologie végétale (P.C.B.).
 LUCAS T Physique.

A. THOMAS T Biologie cellulaire.
 ARNULF T Optique appliquée.
 Max MORAND T Physique.
 SOLEILLET T Physique.
 FORTIER T Mécanique expérimentale des fluides.
 DANJON T Astronomie.
 FROMAGEOT T Chimie biologique.
 LAPORTE T Physique générale et Radioactivité.
 JANET T Mécanique analytique et Mécanique céleste.
 PETIT T Biologie maritime.
 QUENEY T Météorologie et dynamique atmosphérique.
 GALLIEN T Biologie animale (P.C.B.).
 EICHHORN T Biologie végétale (P.C.B.).
 DE CUGNAC T Biologie végétale (P.C.B.).
 M^{lle} CAUCHOIS T Chimie-Physique.
 THELLIER T Physique du Globe.
 AUDUBERT T Electrochimie.
 L'HÉRITIER T Génétique.
 GRIVET T Radioélectricité.
 PONCIN T Mécanique des fluides.
 THIRY T Mécanique appliquée.
 DUBREIL T Mathématiques générales.
 QUELET T Chimie (P.C.B.).
 CAGNIARD T Géophysique appliquée.
 CHAMPETIER T Chimie macromoléculaire.
 CUVILLIER T Géologie structurale et Géologie appliquée.
 JUNG T Pétrographie.
 TRILLAT T Chimie physique.
 WIEMANN T Chimie (P.C.B.).
 JACQUINOT T Physique (P.C.B.).
 VASSY T Physique de l'atmosphère.
 DESTOUCHES T Théories physiques.
 M. PRUVOST T Géologie.
 AMIEL T Chimie (P.C.B.).
 HOCART T Minéralogie.
 J.-P. MATHIEU T Physique (P.C.B.).
 COUTEAUX T Biologie animale (P.C.B.).
 MAY T Biologie animale (P.C.B.).
 CHOQUET T Calcul différentiel.
 FELDMANN T Biologie (P.C.B.).
 GUINIER T Physique (P.C.B.).
 JOST T Biologie (P.C.B.).
 SCHWARTZ T Méthode mathématique de la Physique.
 CHOUARD T Physiologie végétale.
 MALAVARD T Aviation.
 BRELOT T Calcul différentiel.
 NORMANT T Chimie (P.C.B.).
 BÉNARD T Chimie (P.C.B.).
 BUVAT T Botanique (E.N.S.).
 DUGUÉ T Statistique mathématique.
 GELOSO T Chimie (P.C.B.).
 MARÉCHAL T Optique théorique et appliquée.
 SOULAIRAC T Psychophysiologie.
 ULRICH T Physiologie végétale.

Secrétaire CH. MONIER



A la mémoire de mon père et de ma mère

A ma femme

A ma tante

A tous les miens

A mon Maître, le Docteur P. EMILE-WEIL,

Médecin honoraire des Hôpitaux,

grand pionnier de l'Hématologie moderne.

C'est lui qui du temps de mon Internat il y a 15 ans,
m'a initié aux beautés et aux mystères de la Science
du Sang.

A Monsieur le Professeur Robert LÉVY,

C'est dans son laboratoire à l'Ecole Normale Supérieure
que j'ai commencé ce travail.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de ma gratitude
pour l'intérêt qu'il a porté à mes recherches et pour
les conseils éclairés dont il m'a fait profiter.

A mon Maître, le Docteur F. LAYANI,

Médecin de l'Hôtel-Dieu,

dont je m'honore d'être depuis 9 ans assistant et
chef de laboratoire.

Sans sa compréhension bienveillante et son appui moral,
sans les moyens matériels que depuis des années il a
bien voulu mettre à ma disposition, sans l'aide active
de ses laborantines, jamais ce travail n'aurait pu être
réalisé.

Pour tout cela je lui exprime ici ma plus profonde
reconnaissance.

Je remercie également Monsieur le Professeur A. JOST qui a
bien voulu s'intéresser à mon travail.

LE ROLE DES GLANDES ENDOCRINES
DANS LA PRODUCTION DES LESIONS SANGUINES
AU COURS DE LA CARENCE PROTEIQUE CHEZ LE RAT

INTRODUCTION et HISTORIQUE

Une réduction importante du taux des protéines dans régime alimentaire et, plus encore, la suppression complète de ces dernières rompent l'équilibre dynamique entre protéines des tissus et protéines engagées dans le métabolisme et déterminent une dégradation accrue de l'azote tissulaire.

L'excrétion azotée ne tarde pas à provoquer une perte de poids, des altérations structurales et des perturbations fonctionnelles de divers tissus et organes.

Ces altérations intéressent entre autres les organes hématopoïétiques (moelle osseuse et organes lymphoïdes) et ont pour conséquence l'installation d'une anémie et d'une leucopénie.

Les modalités d'apparition de ces lésions, leurs caractères hématologiques, les conditions de leur réparation et enfin le rôle joué par des carences vitaminiques secondaires ont fait l'objet de nos recherches depuis 1943.^(x)

Ce travail est consacré exclusivement à un aspect très particulier du problème des lésions sanguines d'origine

(x) Une revue générale de nos premiers travaux consacrés à l'anémie par carence protéique a été faite dans notre rapport présenté au 2e Congrès international de Biochimie à Paris en 1952 (12).

carentielle, à savoir à leur conditionnement endocrinien. C'est un aspect qui non seulement n'a pas été élucidé jusqu'ici mais n'a même pas été abordé avant nous.

A priori le mécanisme d'apparition de l'anémie et de la leucopénie protéoprives pourrait être direct ou indirect :

Le mécanisme direct consisterait simplement en la réduction des disponibilités en matériaux protéiques nécessaires à la formation des cellules sanguines, y compris les endo-enzymes de ces cellules : en d'autres termes il ne s'agirait que d'une carence en protéines à l'intérieur même des organes hématopoïétiques.

Le mécanisme indirect impliquerait entre autres l'intervention de relais hormonaux. Dans cette dernière éventualité la carence protéique agirait alors plutôt soit en inhibant certaines glandes endocrines hématopoïétiques soit au contraire en stimulant certaines autres glandes à sécrétion hormonale nocive pour la formation des cellules sanguines.

Divers arguments nous ont paru militer d'emblée en faveur d'une participation hormonale à la production de l'anémie et de la leucopénie protéoprives.

Ce sont :

1°) les données de plus en plus nombreuses, tant cliniques qu'expérimentales démontrant l'existence d'anémies ou de leucopémies produites exclusivement par des désordres endocriniens.

2°) l'existence de perturbations des glandes endocrines au cours des carences protéiques.

D'ailleurs le fait que ces carences ne frappent pas d'une façon semblable les divers organes et tissus mais

altèrent très précocement certains d'entre eux, alors qu'elles en respectent d'autres pendant longtemps, montre déjà à lui seul qu'un certain mécanisme régulateur préside à l'utilisation par l'organisme des disponibilités en protéines, qu'il s'agisse de l'attribution aux divers organes des protéines apportées du dehors ou de la répartition à l'intérieur de l'organisme des protéines dites de réserve, en cas de suppression de tout aliment protéique.

Il y a tout lieu de se demander si cette répartition hiérarchisée des protéines parmi les organes et tissus au cours des carences azotées n'est pas orchestrée par un ensemble de glandes endocrines puisqu'on sait que certaines de ces glandes exercent une action anabolisante élective sur des organes déterminés (comme par exemple les gonades mâles par leurs hormones androgéniques sur les organes génitaux accessoires) et une action catabolisante sur d'autres organes (comme par exemple les cortico-surrénales par leurs hormones gluco-corticoïdes sur le tissu lymphoïde).

Parmi les tissus relativement favorisés au cours des carences protéiques, la moelle osseuse occupe l'une des premières places, comme l'indique le caractère tardif de l'anémie carencielle. Il se pourrait que cette priorité de l'érythropoïèse résulte, elle-même, d'une intervention endocrinienne et que c'est l'épuisement de telle ou telle sécrétion hormonale qui fait apparaître l'anémie.

Au cas où l'anémie et la leucopénie carencielles dépendraient, ne serait-ce qu'en partie, d'un dysfonctionnement endocrinien, la suppression de certaines glandes devrait aggraver ces lésions et l'administration des hormones correspondantes devrait pouvoir prévenir ces dernières. De plus, lors de la réparation de la carence protéique par une

réalimentation en protéines, l'addition des hormones hématopoïétiques devrait accélérer le rythme de la reconstitution sanguine. On devine l'intérêt thérapeutique que pourrait présenter cette dernière éventualité.

De toute façon, notre hypothèse d'une régulation endocrinienne des altérations sanguines produites par une carence protéique, entre dans le cadre du problème plus général d'un contrôle hormonal de l'ensemble des lésions tissulaires d'origine carentielle.

Serait-il possible de remanier à sa guise toute la pathologie d'une carence alimentaire, tout simplement, en supprimant une glande endocrine ou en administrant telle ou telle hormone ?

Les expériences exposées plus loin montreront que nous avons en grande partie réussi à atteindre ces objectifs.

Avant de développer les données bibliographiques concernant les deux groupes de faits qui sont à la base de notre hypothèse de travail, à savoir :

1°) l'intervention des glandes endocrines dans l'hématopoïèse,

2°) les altérations de ces glandes dans les carences alimentaires,

il nous paraît indispensable d'exposer les principaux traits hématologiques de l'anémie et de la leucopénie par carence protéique, ceci pour permettre de comprendre les modifications de quelques-uns de ces caractères telles qu'elles peuvent résulter de la suppression de certaines glandes endocrines ou de l'administration de diverses hormones.

C'est pourquoi la partie historique de l'introduction comportera trois chapitres :

Chapitre I. - Caractères des lésions sanguines carentielles et modalités de la réparation de ces lésions par l'administration de protéines.

Chapitre II. - Intervention des glandes endocrines dans l'hématopoïèse.

Chapitre III. - Retentissement des carences protéiques sur les glandes endocrines.

CHAPITRE I

CARACTERES DES LESIONS SANGUINES PAR CARENCE PROTEIQUE (x)

La tradition populaire admettait depuis toujours une supériorité de l'alimentation carnée pour la régénération du sang, mais il a fallu des investigations expérimentales relativement récentes pour délimiter la part qui, dans cette action hématopoïétique de la viande, revient au fer (contenu surtout dans la myoglobine), aux vitamines telles que l'acide folique et la vitamine B₁₂ et enfin aux protéines elles-mêmes.

A la vérité, le fait même d'avoir remplacé dans certaines expériences, des protéines entières par des mélanges plus ou moins complets d'acides aminés, n'a pas résolu entièrement le problème.

En effet, si ces expériences ont réussi à démontrer que tous les acides aminés indispensables à l'entretien et à la croissance, l'étaient également à la formation des cellules sanguines, la suppression de l'un de ces acides aminés étant suffisante pour entraîner de l'anémie et de la leucopénie, et l'une et l'autre étant réparables par l'addition de l'acide aminé manquant, on n'a pas tardé à s'apercevoir qu'il existait des interactions métaboliques entre

(x) Cette question a été traitée plus en détail dans notre rapport déjà cité plus haut (12).

certains acides aminés et des vitamines hématopoïétiques : tryptophane - pyridoxine-acide et amide nicotiniques ; méthionine - vitamine B₁₂ - acide folique. Cette découverte a révélé combien il était difficile d'isoler à l'état pur des carences tant vitaminiques que protéiques, l'absence de substances de l'un de ces groupes entraînant fatalement l'utilisation défectueuse de substances de l'autre groupe.

Néanmoins, en supplémentant des animaux carencés en protéines avec toutes les vitamines connues, on réduit au minimum l'influence de ces interactions et on délimite d'assez près les caractères des lésions sanguines et des autres lésions tissulaires produites par la suppression des protéines elles-mêmes.

1) Carences incomplètes en protéines -

On sait depuis WHIPPLE (117) que dans les états de carence protéique l'organisme donne la priorité au renouvellement de son hémoglobine. C'est pourquoi il suffit d'un apport très faible de protéines pour maintenir dans des limites normales la concentration numérique du sang en érythrocytes, et même pour permettre une augmentation physiologique de cette concentration selon un rythme voisin de la normale, chez les jeunes rats en croissance.

Une telle augmentation a été constatée par nous avec des régimes ne contenant que 7 p. 100 (14), 4 p. 100 (18) ou même seulement 2 p. 100 de caséine (12).

Cependant avec des régimes très pauvres en protéines ($\leq$ 4 p. 100) on observe après des délais plus ou moins longs une chute des taux d'hémoglobine (ORTEN et ORTEN (89), ASCHKENASY et ASCHKENASY - LELU (14), DAFT (41)), alors que pourtant la concentration en érythrocytes demeure encore normale.

Nous avons montré d'autre part (12) que cette chute de l'hémoglobine coïncide avec une réduction importante du volume moyen des érythrocytes - l'anémie d'origine protéoprive est donc microcytique et non macrocytique, comme on l'avait admis jusqu'ici sur la foi d'expériences faites avec des régimes qui étaient carencés non seulement en protéines mais aussi en vitamines.

D'autre part, on observe une augmentation progressive du nombre des petits érythroblastes (normoblastes) circulants (12).

En outre, nous avons mis en évidence le fait qu'une carence incomplète en protéines se traduit encore par une chute du taux des leucocytes, chute qui précède celle des érythrocytes et qui intéresse autant les neutrophiles et les éosinophiles que les lymphocytes. Parmi ces derniers la proportion des cellules altérées va croissant (12).

En somme les régimes pauvres en protéines provoquent surtout une leucopénie et une altération qualitative des érythrocytes (microcytes hypochromes, souvent immatures) sans modification notable de leur concentration numérique par unité de volume sanguin. Ce n'est que chez des animaux très jeunes ou chez ceux qui à cause d'une sous-alimentation antérieure, ne disposent apparemment pas de réserves protéiques suffisantes que de tels régimes aboutissent à une anémie vraie.

Il n'en reste pas moins que du fait de l'amaigrissement des animaux carencés, la masse sanguine totale, et par conséquent le nombre total des cellules sanguines circulant dans l'organisme diminuent notablement par rapport à l'état normal.

2) Carence complète en protéines -

C'est surtout la suppression complète des protéi-

nes d'un régime qui permet d'obtenir chez le Rat d'une façon presque constante, non seulement une diminution de l'hémoglobine mais aussi celle du nombre des érythrocytes eux-mêmes.

Il est vrai que l'anémie ainsi obtenue n'est que tardive et reste en général très modérée (ASCHKENASY (8)), même chez des rats près de succomber aux progrès d'une inanition protéique prolongée (après 70 à 90 jours chez des rats adultes) les taux érythrocytaires tombent rarement au-dessous de 3 millions et souvent demeurent encore entre 4 et 5 millions par mm³.

Cette anémie est toujours hypochrome (la diminution de l'hémoglobine précédant et dépassant largement celle des taux érythrocytaires) et microcytique, ressemblant donc par ces deux traits de caractère à l'anémie de la carence ferrique (8,14,21).

La moelle osseuse, loin d'être aplasique, comme on aurait pu s'y attendre, est au contraire remplie d'un tissu hématopoïétique dense, constitué essentiellement par de petits érythroblastes (normoblastes) . (ASCHKENASY (8,9)). Ce phénomène s'explique soit par un blocage de la maturation des globules rouges nucléés à l'intérieur de la moelle osseuse soit par une régénération accélérée des érythrocytes, destinée à compenser une destruction périphérique excessive de ces cellules.

Comme dans les carences protéiques incomplètes, les globules blancs sont encore plus touchés que les globules rouges : ainsi on note une diminution souvent extrême du nombre des neutrophiles et des lymphocytes et une disparition presque complète des éosinophiles(8).

La lymphocytopénie s'explique par l'involution importante de la rate, du thymus et des ganglions lymphatiques (8).

3) Réparation des lésions sanguines produites par la carence protéique -

C'est à WHIPPLE, ROBSCHUIT - ROBBINS et à leur collaborateurs (117) que l'on doit les premières investigations dans ce domaine. Leurs expériences ont été faites sur des chiens soumis à des saignées périodiques et maintenus à des régimes soit pauvres en protéines, soit à peu près entièrement privés d'azote.

Si l'on administre à ces chiens des aliments protéiques, c'est presque toujours la régénération de l'hémoglobine qui l'emporte sur celle des protéines plasmatiques (ROBSCHUIT-ROBBINS et coll. (102)).

Dans l'ensemble le pouvoir hématopoïétique d'une protéine va de pair avec sa valeur biologique. C'est avec la caséine que WHIPPLE et ROBSCHUIT-ROBBINS obtiennent chez le Chien le rapport le plus élevé d'hémoglobine sur protéines plasmatiques néoformées.

Cette efficacité hémoglobinoïétique si particulière de la caséine ainsi que la facilité avec laquelle on peut se la procurer à l'état purifié ont été les deux raisons pour lesquelles nous nous sommes toujours adressé à cette protéine dans nos expériences sur la réparation de l'inanition protéique.

En analysant les modalités hématologiques du processus de réparation, nous avons pu montrer que l'augmentation des taux des érythrocytes et de l'hémoglobine est toujours annoncée par une décharge transitoire, dans la circulation, d'une grande quantité de réticulocytes et d'érythroblastes, avec un maximum dans le courant de la 1ère semaine

de la réparation (ASCHKENASY et ASCHKENASY-LELU (14) ; ASCHKENASY et coll. (17)).

Nous avons observé également que l'augmentation du volume érythrocytaire, fortement diminué sous l'effet de la carence, ne suit pas une progression régulière au cours de la réparation : en effet il se produit une augmentation rapide mais transitoire du volume au moment même de la décharge des réticulocytes mais ensuite le volume érythrocytaire diminue à nouveau, sans redescendre pour cela jusqu'à son niveau le plus bas, à moins que la proportion de protéines dans le régime ne soit franchement insuffisante (ASCHKENASY et PARIENTE (21)).

La régénération des globules blancs ne se fait pas elle non plus, d'une manière progressive mais par poussées répétées (ASCHKENASY et ASCHKENASY-LELU (14)).

Le rythme de la réparation aussi bien sanguine que pondérale dépend de plusieurs facteurs dont nous ne citerons ici que trois :

1° la concentration du régime en protéines -

Alors que la réfection pondérale est maxima avec 15 p. 100 de caséine, la reconstitution sanguine optimale exige des taux plus élevés de protéines (optimum avec 30 p. 100) (14).

Avec 7 p. 100 de caséine seulement la réparation ne se fait qu'au ralenti; c'est surtout la reprise de poids qui est défectueuse. Néanmoins, même avec un tel régime, - à condition qu'il soit bien pourvu en toutes les vitamines, y compris l'acide folique et la vitamine B₁₂ , - les rats atteignent souvent après 30 à 40 jours déjà des concentrations normales en érythrocytes, tout en gardant encore des taux insuffisants d'hémoglobine et un hématocrite infra-normal.

Ainsi le sang de ces rats mal réparés, demeure hypochrome et microcytique (ASCHKENASY et PARIENTE (21)).

On comprend que par suite de l'épuisement de toutes les disponibilités tissulaires en protéines, les quantités relativement faibles de caséine ne peuvent suffire pour la reconstitution d'une hématopoïèse normale, alors que les mêmes quantités de protéines alimentaires sont suffisantes pour maintenir le sang en équilibre cytologique chez des rats qui ont été bien nourris auparavant et disposent ainsi apparemment de protéines de réserve (14).

2° la nature du constituant hydrocarboné du régime

Au cas où le régime n'apporte que peu de protéines (7 p. 100 par exemple), le rythme de la réparation peut être considérablement accéléré si l'on remplace dans le régime le saccharose par de l'amidon (ASCHKENASY et coll. (16)). Ce dernier agit peut-être en favorisant la synthèse par la flore intestinale de quelque acide aminé indispensable.

3° La présence de l'acide folique et de la vitamine B₁₂ -

Alors que ces deux vitamines semblent peu utiles pour la réparation tant sanguine que pondérale dans le cas d'un régime bien pourvu en protéines, leur présence est indispensable si le régime de réparation est pauvre en protéines (par exemple 7 p. 100) (ASCHKENASY et ASCHKENASY-LELU (14), ASCHKENASY et coll. (17)). Sinon la réparation échoue en général et les rats finissent par succomber dans un état d'anémie extrême. Cette anémie s'accompagne d'une importante réticulocytose et érythroblastose sanguines, phénomène que nous retrouverons chez tous les rats qui au cours de nos expériences n'ont pas réussi à se réparer après une inanition protéique. Cet essaimage progressif d'érythrocytes

immaturés est loin d'avoir la même signification favorable que la décharge transitoire de ces mêmes cellules au début d'une réalimentation protéique et témoigne au contraire de la gravité de l'anémie.

4° Nous pouvons ajouter dès maintenant que la réparation d'une inanition protéique n'est pas influencée seulement par la composition du régime mais aussi par l'état hormonal des animaux, comme le montreront certaines des études expérimentales exposées dans ce travail.

CHAPITRE II

INTERVENTION DES GLANDES ENDOCRINES DANS L'HEMATOPOÏÈSE (x)

Il est démontré aujourd'hui que plusieurs glandes endocrines, notamment la thyroïde, les gonades mâles et les surrénales ainsi que l'anté-hypophyse qui préside au fonctionnement de ces glandes par l'intermédiaire de ses stimu-
lines, interviennent dans le processus de formation et aussi de destruction des cellules sanguines.

1)- THYROÏDE .-

a) Le myxoedème de l'Homme s'accompagne dans la moitié des cas d'une légère anémie qui est tantôt hyper-, tantôt hypochrome, rarement du type pernicieux. Le traitement à l'extrait thyroïdien ou à la thyroxine améliore cette anémie en même temps qu'il guérit les autres signes de myxoedème.

b) La thyroïdectomie expérimentale est suivie - mais cela d'une façon inconstante et surtout chez les jeunes animaux - d'une anémie modérée qui le plus souvent est macrocytique et hyperchrome.

Les perturbations de la leucopoïèse sont moins uniformes : si certains auteurs observent une diminution du nombre des lymphocytes (KISHI (65), JACKSON (63), Mc CULLAGH et DUNLAP (78)), d'autres insistent au contraire sur une neutropénie (CROTTI (40)).

(x) Ce sujet a été traité in extenso, en ce qui concerne l'érythropoïèse, dans notre rapport à la Société d'Hématologie, en 1951 (10).

Chez des animaux rendus anémiques par une intoxication (MANSFELD (74)) ou par des saignées (MANSFELD (74), FELLINGER et PFLEGER (49)), l'absence de thyroïde ralentit la régénération sanguine.

c) Des antithyroïdiens de synthèse (thiourée, thiouracile) qui réalisent une sorte de thyroïdectomie fonctionnelle, déterminent à la longue de l'anémie et surtout une neutropénie. Alors que cette dernière cède électivement à l'acide folique (GOLDSMITH et coll. (58)), l'anémie elle-même est améliorée surtout par l'administration de thyroxine ou de poudre de thyroïde (DAFT et coll. (42)) ; ceci indique apparemment que cette anémie résulte d'une inhibition de la thyroïde et non d'une action toxique directe des antithyroïdiens sur la moelle osseuse ni non plus d'une action antivitaminique comme c'est le cas pour la neutropénie.

d) L'administration de poudre de thyroïde faite pendant longtemps (5 à 8 mois) à de jeunes cobayes normaux détermine, comme nous l'avons démontré (LAYANI, ASCHKENASY et MIGNOT (71)), une ascension progressive des taux érythrocytaires, tout en n'influençant pas l'hémoglobine. Cette polyglobulie hormonale s'accompagne d'une augmentation importante de la leucocytose, augmentation qui porte simultanément sur les neutrophiles, les lymphocytes et (plus spécialement) les éosinophiles.

L'action hématopoïétique des préparations thyroïdiennes est particulièrement nette chez des animaux thyroïdectominés, surtout chez ceux qui ont été rendus anémiques par des saignées ou par un toxique (par exemple la phénylhydrazine). La réparation de ces anémies est hâtée par un traitement hormonal (FELLINGER et PFLEGER (49)).

A condition d'être administrée à doses modérées

et non à doses massives qui sont toxiques (ASCHKENASY (7)), la thyroxine synthétique est aussi active sur l'érythropoïèse que le sont les préparations brutes de thyroïde (ARULLANI (5)).

Par conséquent, il n'y a pas lieu d'envisager l'existence d'une hormone thyroïdienne spécifiquement hématopoïétique, distincte de la thyroxine, comme le voulait MANSFELD (75)). D'ailleurs des vérifications récentes des expériences de cet auteur, faites par BALDINI et MAURI (27) ont infirmé ses conclusions.

2)- GONADES.-

a) L'eunuchoidisme s'accompagne quelquefois d'une anémie modérée du type hypochrome. Bien que cette anémie semble relever plutôt d'une insuffisance hypophysaire globale que d'une insuffisance génitale pure, elle n'en est pas moins sensible au traitement par la testostérone (Mc CULLAGH et JONES (79)).

Il n'existe pas d'observations convaincantes d'anémies par hypogonadisme féminin.

b) En expérimentation animale, l'orchidectomie n'entraîne que d'une façon inconstante une légère anémie microcytique et hypochrome (CRAFTS (37)). C'est peut-être la production compensatrice d'androgènes par les cortico-surrénales qui empêche la castration d'être plus nocive pour l'hématopoïèse.

Cependant l'administration des androgènes s'est révélée efficace au point de vue anti-anémique chez des animaux castrés ou hypophysectomisés (CRAFTS (37) VOLLMER et GORDON (116)) et aussi chez des animaux rendus anémiques par des saignées (FINKELSTEIN et coll. (51)).

En outre, on a constaté (CHIODI (32), ZECKWER (121))

que, aussi bien des sujets eunuchoïdes que des animaux mâles castrés présentent une augmentation de la lymphocytose sanguine ainsi qu'une hyperplasie du thymus et plus accessoirement de la rate et des ganglions lymphatiques.

- Alors que l'ovariectomie tant expérimentale que chirurgicale demeure sans effet notable sur le sang, il a été rapporté depuis longtemps que des injections répétées de fortes doses d'oestrogènes naturels ou synthétiques déterminent dans diverses espèces animales, une hypoplasie progressive de la moelle osseuse avec anémie, thrombocytopénie et finalement leucopénie, cette dernière étant cependant précédée d'une augmentation transitoire de la polynucléose neutrophile, le tout aboutissant à l'exitus dans un tableau de panmyélophtisie (ARNOLD et coll. (4), TYSLOWITZ et DINGEMANSE (115) cf. (10)).

L'action nocive de fortes doses d'oestrogènes sur la moelle osseuse est liée, semble-t-il, à la fois à un processus d'ostéosclérose (PFEIFFER et GARDNER (92), CLAVERT (33) JACOBSON (64)) et à une infiltration oedémateuse de la trame médullaire (CASTRODALE et coll. (31)).

3)- SURRENALES .-

Alors qu'on est encore à se demander jusqu'à quel point les surrénales participent à la régulation de l'érythropoïèse, aucun doute n'est plus permis quant au rôle majeur joué par leur portion corticale dans la leucopoïèse et notamment dans le métabolisme des organes lymphoïdes.

a) L'insuffisance surrénale chronique de l'Homme (la maladie d'Addison) s'accompagne dans un 1/3 des cas d'une légère anémie mais comporte surtout une lymphocytose modérée (pour la bibliographie cf. (10)).

La surrénalectomie expérimentale est suivie chez des animaux maintenus en survie grâce à une surcharge en NaCl, d'une légère anémie qui se répare spontanément en deux à trois semaines, en outre d'une lymphocytose modérée et d'une augmentation-inconstante-des-taux des éosinophiles (GORDON et coll. (59)).

Par contre, la destruction de la médullo-surrénale seule ne retentit pas sur l'hématopoïèse (59).

b) Parmi les hormones corticales, la désoxycorticostérone s'est révélée dépourvue de toute action hématopoïétique (NORDENSON (87)).

- En revanche, les glucocorticoïdes sont doués d'un remarquable pouvoir lympholytique et éosinopéniant tant chez les animaux (DOUGHERTY et WHITE (46)) que chez l'Homme (HENCH et coll. (61), HILLS et coll. (62), ASCHKENASY (11)). D'autre part, les mêmes hormones stimulent chez l'Homme, la formation des globules rouges et augmentent en particulier le volume de ces cellules, (ASCHKENASY (11), LAYANI, ASCHKENASY et coll. (72)). De même, chez le Rat la cortisone empêche l'anémie après surrénalectomie (GORDON et coll (59)) tout en ne modifiant pas l'hémoglobine des animaux (souris) normaux (QUITTNER et coll. (98)).

- Ce n'est pas seulement par ses hormones corticales que la surrénale intervient dans la régulation de l'hématopoïèse.

En effet, l'adrénaline elle aussi, détermine tout comme les glucocorticoïdes, une involution des organes lymphoïdes et une éosinopénie. Contrairement à ce qu'on a pensé jusqu'ici, cette action ne s'explique pas seulement par une excitation de la sécrétion corticotrope de l'hypophyse (DOUGHERTY et WHITE (46)) mais est indépendante, car s'ob-

serve même chez des sujets sans surrénales (MUEHRCKE et coll. (84)).

On sait l'importance qu'on attribue à la suite des travaux de SELYE (107) à l'action lympholytique des glucocorticoïdes dans le mécanisme de certaines réactions de défense de l'organisme à l'égard d'un agent d'agression quelconque, réactions dites "d'alarme". A la suite de l'intervention d'un tel agent nocif ou stimulus d'alarme - qui peut être aussi bien une infection ou intoxication, un agent physique (froid ou rayons X) ou un trouble psychique (une émotion) ou encore une carence alimentaire - on observe, tout comme après l'injection d'hormone corticotrope (ACTH), une involution aiguë des organes lymphoïdes, une lymphocyto- et éosinopénie et aussi une augmentation importante du nombre des neutrophiles. Si l'involution lymphoïde et l'éosinopénie doivent être attribués à une sécrétion de glucocorticoïdes provoquée par l'ACTH, il n'en est pas de même pour la polynucléose neutrophile qui se produit même chez des animaux surrénalectomisés et semble donc due à une action directe de l'ACTH sur la moelle osseuse (DOUGHERTY et WHITE (46)).

Des expériences récentes (DOUGHERTY et KUMAGAI (45)) ont montré que des rats surrénalectomisés réagissent à une agression (un "stress") - il s'agissait en l'occurrence d'une inanition de 48 heures ou d'une injection d'histamine -, non pas par une lymphocytopénie mais au contraire par une lymphocytose augmentée.

Cette particularité nous fera comprendre le comportement des rats sans surrénales à l'égard de l'inanition protéique dans l'une de nos études expérimentales.

4)- HYPOPHYSE .-

a) En clinique les insuffisances hypophysaires

globales peuvent s'accompagner d'une anémie importante (SILVER (109), SHEEHAN (108)).

En revanche l'acromégalie, affection qui correspond à une sécrétion excessive d'hormone somatotrope, ne se traduit que par des modifications hématologiques mineures dont les plus fréquentes sont une augmentation légère du nombre des lymphocytes et des éosinophiles (ASCHKENASY et coll. (20)).

Les polyglobulies rapportées dans quelques observations d'acromégalie relèvent plutôt, semble-t-il, d'une atteinte simultanée de l'hypothalamus.

Enfin le syndrome de Cushing qui en réalité est une affection au moins autant cortico-surrénalienne qu'hypophysaire, s'accompagne d'une polynucléose neutrophile et d'une lymphocytopénie, toutes deux provoquées apparemment par une hypersecrétion corticotrope. Là encore les augmentations fréquentes des taux érythrocytaires sont peut-être dues en partie à l'atteinte de la région infundibulaire et non à celle de l'hypophyse.

b) L'hypophysectomie expérimentale est suivie tardivement d'une anémie importante du type hypochrome et microcytique avec hypoplasie de la moelle osseuse (ASCHNER (25), CRAFTS (37) cf. (10)).

Cette anémie ne peut être guérie ni par l'hormone thyroïdienne (MEYER et coll. (81)), ni par l'hormone somatotrope (CRAFTS (39)).

Seule l'ACTH serait efficace d'après quelques auteurs (GARCIA (56)) mais pas pour d'autres (MEYER (81)).

On parvient surtout à réduire cette anémie par un régime très riche en protéines, à condition d'y ajouter des injections de thyroxine et de testostérone, hormones qui n'interviennent peut-être qu'en tant qu'activateurs non spécifiques de l'anabolisme protéique (CRAFTS (38)).

L'hypothèse de l'existence d'un principe hématopoïétique spécifique fabriqué par l'hypophyse, a été énoncée pour la première fois par FLAKS et coll. (52,53) qui ont pu déterminer une polyglobulie chez des lapins normaux en leur injectant certains extraits antéhypophysaires ou en leur faisant ingérer de l'hypophyse brute de Boeuf.

Or tout récemment CONTOPOULOS et coll. (34) ont réussi, eux aussi, à stimuler l'érythropoïèse chez le Rat par l'administration orale d'hypophyse et à guérir ainsi l'anémie de rats hypophysectomisés.

Il y a tout lieu de penser que les quelques glandes que nous venons de passer en revue, ne sont pas les seules à jouer un rôle dans l'hématopoïèse; d'autre part des expériences récentes suggèrent que le chef de file de toutes ces glandes n'est pas tant le lobe antérieur de l'hypophyse avec ses stimulines que l'hypothalamus qui - véritable glande endocrine, lui-même - émettrait dans la circulation une hormone dont le rôle consisterait à provoquer la sécrétion des hormones hypophysaires (cf. (10)).

Mais là nous nous éloignons du sujet de ce travail qui doit se borner à l'étude des interrelations des glandes endocrines et de l'anémie et de la leucopénie protéoprives.

Si néanmoins la notion d'une participation des glandes endocrines à la production des cellules sanguines a été le point de départ de nos recherches, c'est que du point de vue proprement biochimique, le terme de régulation de l'hématopoïèse signifie : utilisation équilibrée pour la construction des cellules sanguines de divers matériaux de base tels que notamment le fer et surtout les protéines ou plutôt leurs acides aminés constitutifs.

Or, pour faire la part qui revient aux hormones

dans l'utilisation de ces matériaux, on peut procéder de deux manières : 1°) provoquer des perturbations de l'hématopoïèse en supprimant l'une de ces matières premières de l'alimentation et chercher si par la suppression ou par l'administration de certaines hormones on parvient à modifier ces lésions sanguines spécifiques;

2°) essayer de réparer ces mêmes lésions par l'administration des matériaux manquants et voir si les hormones (ou leur suppression) sont capables d'influencer le rythme de la réparation.

C'est à ces deux méthodes d'investigation que nous avons eu recours pour mettre en évidence la régulation hormonale de l'utilisation hématopoïétique des protéines.

CHAPITRE III

RETENTISSEMENT DES CARENCES PROTEIQUES SUR LES GLANDES ENDOCRINES -

Il y a tout lieu de supposer que parmi les conséquences pathologiques d'une réduction de protéines alimentaires, la perturbation des sécrétions hormonales occupe une place importante.

Malheureusement les données expérimentales publiées jusqu'ici sont assez clairsemées et concernent d'ailleurs plutôt la sous-alimentation globale que la carence purement protéique.

1)- La THYROÏDE -

Nous avons pu montrer (ASCHKENASY et coll.)(19)) qu'un régime ne comportant que 4 p.100 de protéines, administré à des rats mâles pendant 80 jours détermine une inhibition fonctionnelle partielle de la thyroïde : en effet l'épi-

thélium des vésicules apparaît bien moins haut que chez les rats de même âge maintenus à 15 p.100 de caséine.

D'autre part, la lumière vésiculaire est large et remplie d'une colloïde non vacuolisée.

Cette hypoactivité est due à une réduction de la sécrétion thyroïdienne de l'hypophyse.

En effet, implantées dans le muscle de jeunes cobayes mâles de 200 g, les hypophyses des rats carencés déterminent une activation bien moindre des thyroïdes de ces cobayes que les hypophyses de rats normalement nourris. Il est d'ailleurs remarquable que la simple supplémentation du régime à 4 p.100 de caséine avec l'un des acides aminés soufrés (le méthionine est plus efficace que la cystine) augmente considérablement l'activité thyroïdienne. Cependant, le fait que ces acides aminés n'améliorent nullement l'aspect histologique de repos fonctionnel des thyroïdes elles-mêmes, conduit à penser ou bien que l'hormone thyroïdienne est bloquée à l'intérieur de l'hypophyse chez les rats carencés ou bien que leur thyroïde devient réfractaire à cette hormone.

2)- Les GONADES -

a) chez le mâle .-

On sait depuis longtemps (SILVERSTEIN (110), MULINOS et POMERANTZ (85) qu'une sous-alimentation prolongée entraîne l'involution non seulement des organes génitaux accessoires mais aussi des testicules.

A un stade avancé de ces carences incomplètes les testicules accusent une atrophie autant de leur tissu interstitiel que des tubes séminifères avec réduction de l'épaisseur de l'épithélium germinatif qui ne contient que des spermatogonies et des spermatocytes mais presque plus de

spermatides. La lumière des tubes est à peu près dépourvue de spermatozoïdes.

Le même aspect atrophique des testicules s'observe à une phase avancée de l'inanition purement protéique et également après une longue durée d'un régime partiellement carencé en protéines (4 p.100), cela surtout si l'on ajoute à ce dernier régime de faibles doses de sulfamides. (ASCHKENASY et coll. (24)).

Cependant, en étudiant des rats adultes sacrifiés après 35 jours déjà d'inanition protéique, c'est à dire longtemps avant la phase terminale de cette carence, nous avons constaté que l'atteinte de la fonction génitale mâle n'est pas globale d'emblée, la sécrétion interne étant frappée bien plus précocement que la spermatogénèse (ASCHKENASY (13)).

En effet chez les rats en question, les organes génitaux accessoires (parmi lesquels nous avons pesé les vésicules séminales et les glandes préputiales) étaient déjà extrêmement atrophiés: leurs poids relatifs étaient très au-dessous des poids des mêmes organes de rats témoins maintenus à un régime équilibré à 18p.100 de caséine.

Or les testicules tout en pesant un peu moins que ceux des témoins, présentaient des poids relatifs plus élevés que des testicules normaux, particularité qu'ils partageaient d'ailleurs avec d'autres organes. Au point de vue histologique seul le tissu interstitiel était franchement atrophie. En revanche les tubes séminifères, tout en étant d'un calibre un peu plus réduit que ceux des témoins, comportaient encore un épithélium multistratifié et contenaient de nombreux spermatozoïdes.

Aussi bien l'atteinte précoce des organes génitaux accessoires que l'atrophie élective du tissu interstitiel traduisent un tarissement de la sécrétion androgénique, ce

qui correspond à un arrêt de la production ou à un blocage de l'hormone ICSH^(x) de l'anté-hypophyse.

En revanche, la conservation relative de la spermatogénèse correspond apparemment à celle de la sécrétion FSH^(xx).

De toute façon, l'arrêt de la production des androgènes ne coïncide nullement avec l'installation d'un état réfractaire des organes effecteurs.

En effet, les injections de propionate de testostérone faites à doses modérées, déterminent même chez des rats privés de protéines, une hypertrophie des organes génitaux accessoires, hypertrophie qui est proportionnellement aussi importante que celle provoquée par des injections semblables chez des rats normalement nourris.

b) chez la femelle - Des carences partielles en protéines et à plus forte raison l'inanition protéique complète déterminent un arrêt du cycle oestral, cet arrêt se produisant bien avant l'installation de l'anémie (ASCHKENASY (8)).

Au point de vue histologique on constate une lutéinisation des ovaires avec disparition presque complète des follicules (ARVY et coll. (6)).

Des injections, d'oestradiol provoquent chez des rates même carencées depuis longtemps un oestrus permanent comme elles le font chez des rates normalement nourries. (6)

(x) "Interstitial cells stimulating hormone"

(xx) "Follicle stimulating hormone".

Ainsi là encore, les organes effecteurs n'ont pas été rendus réfractaires à l'action hormonale par la carence protéique.

3)- Les CORTICO-SURRENALES -

L'involution carentielle des surrénales accuse, comme celle des testicules, un retard net sur la chute du poids corporel et surtout sur celle du poids de la carcasse, d'où hypertrophie relative apparente de ces glandes : ce fait a été déjà relevé par QUIMBY (96) chez des rats soumis à une sous-alimentation globale et a été retrouvé par nous-mêmes (13) dans l'inanition protéique.

Cette hypertrophie relative est plus marquée que celle d'autres organes (testicules, thyroïde, foie, reins, etc..) et ne semble pas résulter seulement de ce que la carcasse et surtout les protéines musculaires et la graisse pariétale sont catabolisées avant les protéines des organes; car au point de vue histologique on décèle une augmentation élective de la corticale et notamment de la zone fasciculée, aspect analogue à celui décrit au cours des syndromes d'adaptation de Selye.

Cet aspect ferait supposer que l'hypertrophie relative des surrénales correspond à une activation fonctionnelle de la corticale, la carence protéique se comportant comme un "stress" qui déclencherait une hypersecrétion de glucocorticoïdes produits au niveau de la fasciculée.

Une telle hypothèse a déjà été émise à propos de la sous-alimentation globale. En effet divers expérimentateurs affirment que les carences alimentaires augmentent la sécrétion de l'ACTH au niveau de l'hypophyse : TEPPERMAN et coll. (113), observent ce phénomène dans l'inanition complète, D'ANGELO et coll. (43) dans la sous-alimentation chronique.

De même BRENNER et coll. (29) concluent à une ré-activité augmentée du couple hypophyso-surrénalien dans les carences, en se basant sur le test de Thorn à l'adrénaline : après l'injection de cette dernière, la chute des éosinophiles serait plus importante chez des sous-alimentés que chez des sujets normaux. Cependant d'autres auteurs (MOYA et coll. (83)) observent au contraire une activation du test par un régime riche en protéines.

Un argument supplémentaire en faveur d'une hyper-activité des cortico-surrénales pendant les carences alimentaires, peut être tiré des expériences de WHITE et DOUGHERTY (119) qui réussissent à empêcher chez des souris soumises à une diète hydrique pendant 48 heures, toute involution des organes lymphoïdes, conséquence normale d'une telle inanition en privant ces souris de leurs surrénales.

Inversement - nous le montrerons plus loin - l'administration de cortisone précipite l'atrophie lymphoïde provoquée par la carence protéique.

Même si l'on ne peut pas conclure de ces expériences à coup sûr à l'existence d'une relation de causalité entre l'activité des cortico-surrénales et les effets des carences alimentaires, on n'en demeure pas moins impressionné par la similitude de certaines altérations tissulaires et l'action des glucocorticoïdes surrénaux et par le fait que quelques-unes des conséquences apparemment spécifiques de la carence sont supprimées par l'ablation des surrénales.

4)- L'HYPOPHYSE -

La ressemblance des animaux inanitiés avec des animaux hypophysectomisés en ce qui concerne notamment la chute de poids, l'arrêt de la croissance staturale, la perte de l'appétit et aussi l'involution de diverses glandes endo-

crines comme les gonades, la thyroïde ou le pancréas, ont conduit MULINOS et POMERANTZ (85) à forger le terme de pseudo-hypophysectomie pour définir les conséquences pathologiques des carences alimentaires.

En réalité, comme nous venons de le voir, l'inhibition carentielle ne semble pas frapper à égalité la production de toutes les stimulines antéhypophysaires : ainsi parmi les hormones gonadotropes, l'ICSH se tarit plus tôt que la FSH chez le Rat mâle : d'autre part il y a des raisons de penser que la sécrétion d'hormone corticotrope est même activée au lieu d'être inhibée. Enfin, on ignore presque tout du retentissement des carences sur la production de l'hormone somatotrope.

On peut même se demander jusqu'à quel point l'anémie par inanition protéique est provoquée par une carence en cette hormone ou en une autre hormone hypophysaire, spécifiquement hématopoétique.

RESUME DE L'INTRODUCTION et PLAN GENERAL DES RECHERCHES PERSONNELLES

Nos propres recherches qui ont précédé ce travail ainsi que les travaux d'autres auteurs, ont abouti aux résultats suivants :

1°) Les carences alimentaires en protéines entraînent à la longue une anémie hypochrome et microcytique avec hyperactivité érythropoïétique paradoxale de la moelle osseuse. En même temps s'installe une leucopénie qui porte sur toutes les lignées des leucocytes, la réduction du nombre des lymphocytes s'expliquant par l'involution des organes lymphoïdes.

Pour réparer cette anémie et leucopénie, il suffit

d'administrer des taux adéquats d'une protéine complète telle que la caséine, l'efficacité des taux suboptimaux pouvant être améliorée par l'acide folique et par la vitamine B₁₂.

2°) La formation des cellules sanguines ne dépend pas seulement d'un apport adéquat de divers matériaux de construction mais elle nécessite également une régulation constante de l'utilisation de ces matériaux. Cette régulation n'est pas seulement l'oeuvre de certaines vitamines hématopoïétiques spécifiques mais aussi de diverses hormones parmi lesquelles les hormones thyroïdienne, génitales et cortico-surrénaliennes semblent être les plus efficaces.

3°) En même temps que des lésions sanguines, les carences en protéines déterminent diverses perturbations des glandes endocrines : a) une inactivation partielle de la thyroïde consécutive à une réduction de la sécrétion thyroïdienne de l'hypophyse; b) une involution précoce du tissu interstitiel des testicules, correspondant apparemment à une inhibition de la sécrétion ICSH de l'hypophyse : la conséquence de cette inactivation est l'atrophie élective des organes génitaux accessoires, qui sont les premiers organes touchés dans les carences protéiques; c) une hypertrophie relative des surrénales avec hyperplasie élective de la corticale, phénomène qui correspond peut-être à une augmentation de la sécrétion de l'hormone corticotrope, la carence alimentaire jouant le rôle d'un stimulus d'alarme non spécifique.

C'est cette installation plus ou moins contemporaine au cours de régimes carencés en protéines, de lésions sanguines telles que nous les avons analysées plus haut, et d'altérations de certaines glandes endocrines dont nous avons exposé le rôle dans l'hématopoïèse, qui nous a amené à chercher dans quelle mesure ces lésions sanguines seraient la conséquence d'un désordre endocrinien.

Dans ce but nous avons entrepris 4 types d'expériences :

Dans les expériences du 1er type, nous avons privé les rats soit de leur thyroïde, soit de leurs gonades (seuls les testicules ont été étudiés jusqu'ici)., soit enfin de leurs surrénales et avons comparé l'évolution d'une carence protéique chez ces rats mutilés et chez des rats intacts servant de témoins, en confrontant non seulement les lésions sanguines mais aussi le degré d'involution de divers organes

Dans les expériences du 2e type, c'est l'effet de l'administration de certaines hormones qui a été étudié, tant sur l'anémie et la leucopénie que sur d'autres lésions tissulaires de l'inanition protéique.

Dans les expériences du 3e et du 4e type enfin, l'objet de nos recherches a été non plus le mécanisme hormonal susceptible de présider à l'établissement des lésions carentielles mais la régulation (hypothétique) par les hormones de la réparation de ces lésions.

Là encore un chapitre a été réservé aux conséquences d'une privation de glande endocrine (seule la thyroïdectomie a pu être étudiée jusqu'ici) et un autre chapitre a traité de l'administration des hormones.

RECHERCHES PERSONNELLES

PREMIERE PARTIE

TECHNIQUE GENERALE DES EXPERIENCES

1)- CHOIX DE L'ANIMAL -

Nous avons toujours travaillé sur le Rat, cela pour plusieurs raisons : 1°) on peut disposer aisément d'élevages contrôlés et homogènes de ces animaux : la plupart des expériences ont été réalisées sur des rats de souche Wistar, nés dans notre laboratoire et appartenant à des familles apparentées, maintenues pendant l'élevage à une alimentation riche en protéines et en vitamines.

2°) le Rat s'adapte facilement à des régimes synthétiques et à l'opposé des Herbivores accepte une nourriture même entièrement dépourvue d'azote.

3°) les ablations de glandes endocrines ne nécessitent pas une asepsie rigoureuse^(x). Ainsi la thyro-parathyroïdectomie et la surrénalectomie sont très bien supportées à condition de prévenir après la première des deux interventions, la tétanie par des injections de parathormone ou par du chlorure de calcium, et après la seconde, le déséquilibre des électrolytes par l'administration de chlorure de sodium.

^(x) Néanmoins nous nous sommes toujours servi de champs et d'instruments stériles.

4°) les examens hématologiques sont facilement réalisables sur du sang prélevé par section caudale.

2)- TECHNIQUES HEMATOLOGIQUES -

1. Méthodes utilisées -

Tout en étant beaucoup moins variables que chez la Souris, les résultats numériques obtenus chez le Rat sont loin d'être aussi stables que chez le Cobaye ou chez le Chien, du moins en ce qui concerne les taux des globules rouges et des globules blancs.

Les chiffres varient non seulement d'une souche de rats à l'autre, non seulement avec l'âge, mais aussi pour le même animal d'un moment à l'autre de la journée (ASCHKENASY (8)). D'autre part, ils sont modifiés (notamment ceux des leucocytes) à la suite d'une émotion ou de l'agitation de l'animal.

Pour réduire au minimum toutes ces causes d'erreur, nous avons eu recours aux artifices suivants :

a) Avant l'examen les rats sont placés sous une cloche sous laquelle on glisse un tampon d'ouate imbibé d'éther pour obtenir une anesthésie légère. La prise de sang est faite dès que les animaux commencent à s'endormir, sans exercer la moindre pression sur la queue pour permettre au sang de s'écouler librement.

b) Dans toutes nos expériences les prélèvements sont réalisés pour chaque rat en double : en deux prises à quelques minutes d'intervalle et toujours à la même heure de la journée. Les chiffres retenus sont les moyennes des chiffres des deux examens successifs. Toutes les fois que l'écart entre les deux chiffres dépasse une marge convention-

nelle (500.000 pour les globules rouges ; 8 p.100 pour l'hémoglobine), on fait un troisième prélèvement.

Dans la plupart de nos études expérimentales, les examens hématologiques ont comporté :

- 1°) une numération des globules rouges : dilution à 1p.100 dans du liquide de Marciano; cellule de Thoma-Neubauer.
- 2°) une numération des globules blancs : dilution à 1p.20 dans une solution d'acide acétique à 3 p.100.
- 3°) une numération des éosinophiles selon le procédé de Randolph (100) (études expérimentales Nos 3, 5 et 8).
- 4°) un hématocrite : dilution dans une solution d'oxalate de soude à 1,3 p.100 dans une pipette de van Allen (1) (modifiée par le fabricant selon nos indications); centrifugation de 30 min. à 3000 tours/min.
- 5°) un dosage d'hémoglobine : d'une part par la méthode de l'hématine acide à l'appareil de Sahli-Adams (100 = 17g); d'autre part, pour les mêmes rats (dans les études expérimentales Nos 2, 6 et 8) à l'électrophotomètre de Rouy (étalonné par ferrimétrie), en utilisant une solution d'hémoglobine, obtenue par dilution du sang dans du carbonate de soude à 0.1 p.100.
- 6°) des formules leucocytaires sur frottis colorés ou May Grünwald-Giemsa.
- 7°) une numération des réticulocytes par le procédé de WOLFER sur frottis colorés ou bleu de crésyle brillant en solution alcoolique.

2. Précision des techniques et causes d'erreur -

a) Numération des érythrocytes -

De nombreuses publications ont déjà été consacrées aux erreurs de ce procédé, erreurs qui sont essentiellement de deux ordres :

- les unes sont liées à la défectuosité de l'appareillage et à des imperfections techniques; les autres sont dues à la distribution irrégulière des globules rouges dans la cellule de l'hématimètre.

L'écart type (σ) de cette distribution qui obéit à la loi de Poisson est égal à $\sqrt{m}$, m étant le nombre moyen de cellules trouvées dans une aire déterminée de l'hématimètre (par exemple 80 petits carrés) : ainsi, si l'on dilue à lp.200 un sang contenant 5 millions d'érythrocytes par mm³, le nombre moyen (m) de cellules trouvées dans 80 petits carrés sera de 500, l'écart type sera 22, et le coefficient de variation ($\frac{\sigma}{m} \times 100$) sera de $\frac{22 \times 100}{500} = 4,4$ p.100.

Or, ce coefficient de variation varie en proportion / inverse de la racine carrée du nombre des cellules comptées. Par conséquent, il diminue de moitié si l'on compte quatre fois plus de cellules.

MAGATH et coll. (73) ont déterminé expérimentalement la dispersion globale comprenant les erreurs du prélèvement, du pipetage et du calibrage de l'hématimètre de même que l'erreur inhérente à la distribution irrégulière des globules rouges : cette dispersion correspond à un écart-type de 385.000 pour 5 millions comptés à partir de 80 petits carrés à la dilution de lp.200. Le coefficient de variation est donc ici de 7,7 p.100.

BERG (28) aboutit à des conclusions voisines.

En fait, comme nous venons de le dire, ce coefficient de variation augmente pour des taux plus bas de globules rouges (il est ainsi de 8,3 p. 100 pour 3 millions) et diminue pour des taux plus élevés.

Cependant de l'avis de PONDER (94), les conclusions de MAGATH sont par trop pessimistes car il suffirait d'utiliser des pipettes et des hématimètres standardisés (dans no-

tre cas tous ces instruments étaient de fabrication américaine), et de pratiquer les numérations avec soin, pour obtenir une précision qui ne serait guère inférieure à celle de nombreuses autres déterminations de laboratoire.

Sans doute, dans nos numérations les erreurs se sont trouvées amplifiées par le fait que le Rat présente une certaine instabilité de ses taux érythrocytaires.

Cependant, d'autres facteurs ont réduit l'erreur de nos déterminations :

1°) Dans la grande majorité des cas, les chiffres trouvés ont dépassé même chez les rats anémiques le taux de 5 millions, ce qui a diminué le coefficient de variation; 2°) nous avons toujours pratiqué deux ou même (en cas de trop grand écart) trois numérations faites sur autant de prélèvements successifs: ceci a réduit considérablement l'erreur due au calibrage et à l'agitation des pipettes et aussi celle liée à la variation physiologique du sang.

En outre, le nombre global des érythrocytes comptés ayant respectivement doublé ou même triplé par ce procédé, l'erreur inhérente à la dispersion des globules a elle aussi diminué, le coefficient de variation passant de V à $\frac{V}{\sqrt{2}}$ ou à $\frac{V}{\sqrt{3}}$.

Enfin on ne doit pas oublier que nous ne nous sommes jamais contenté des résultats fournis par un seul rat et n'avons tenu compte que des valeurs moyennes de groupes comportant en général 5 à 10 animaux.

b) Numération des leucocytes -

Les causes d'erreur sont les mêmes que précédemment et le coefficient de variation dépend là encore du nombre des cellules comptées : ainsi il n'est que de 5p.100 pour un taux de 20.000 par mm³ (c'est-à-dire 400 cellules dans les 4 grands

carrés de la cellule de Neubauer), mais atteint 14p.100 pour un taux de 2500 par mm³ (50 leucocytes dans la même aire de 4 carrés).

c) Hématocrite -

L'erreur maxima de cette méthode ne dépasse pas 1p.100 et elle a été même plus faible dans nos déterminations, celles-ci ayant été faites en double.

d) Malheureusement l'erreur est plus importante dans le calcul du volume moyen des érythrocytes et également dans celui de la teneur des érythrocytes en hémoglobine, car ces valeurs dépendent des numérations érythrocytaires dont on a vu plus haut les imperfections.

e) Enfin, les déterminations de l'hémoglobine ne comportent pas d'erreur supérieure à 2 p.100.

3. Signification des résultats hématologiques -

Même si l'on fait abstraction de toutes les causes d'erreur inhérentes aux méthodes hématologiques, on ne doit pas perdre de vue que les techniques utilisées ne renseignent que sur la concentration numérique du sang en diverses variétés de cellules sanguines par unité de volume et non sur la quantité globale de ces cellules présentes dans la circulation de l'animal.

C'est à cause de la difficulté technique qu'il y a à pratiquer des déterminations répétées de la masse sanguine totale chez le Rat que nous n'avons pas eu recours à ce procédé; ainsi seul le poids des animaux pouvait nous guider dans l'appréciation approximative de la masse totale à partir de la concentration.

Cependant, dans nos diverses expériences, les écarts entre les poids corporels initiaux et terminaux ont été le plus souvent semblables d'un groupe expérimental à l'autre (x):

(x) Abstraction faite, bien entendu, des groupes témoins non carencés.

c'est pourquoi les différences de la concentration numérique du sang en cellules, telles que nous les avons enregistrées entre les divers groupes, pouvaient être assimilées sans trop d'erreur à des différences des masses totales des cellules circulantes.

3)- COMPOSITION DES REGIMES ET CONTENTION DES ANIMAUX -

Le modèle le plus ancien de régime était celui de l'expérience n° 1. Le régime d'inanition protéique était alors le suivant (pour 100 g d'aliment sec) : fécule de pomme de terre 88 ; huile d'olive 5 ; mélange salin de Terroine 4 ; sciure de bois lavée 3 ; vitamines : B₁-1mg ; B₂-2mg ; B₆-2mg ; amide nicotinique-20mg ; pantothénate de Ca-3mg ; acide ascorbique-25mg ; chlorhydrate de choline-50cg. Vingt gouttes d'une solution concentrée de vitamines A et D. Pour augmenter la digestibilité de la fécule, l'aliment préalablement dilué dans 100 p.100 d'eau était saccharifié par un peu d'extract de malt concentré qui apportait par ailleurs de l'acide folique, vitamine qui n'était pas encore commercialisée à l'époque de cette expérience (1947-48). Le régime n'a pas comporté de vitamone B₁₂, inconnue à ce moment.

Dans toutes les autres expériences, le malt a été supprimé et la fécule de pomme de terre remplacée par du saccharose (79 g p.100) et par de la dextrine blanche (10 g p. 100), cette dernière servant à augmenter la consistance de la soupe, à diminuer son goût sucré excessif et à stimuler ainsi l'appétit des animaux.

D'autre part, l'huile d'olive a été remplacée par de l'huile d'arachide, à cause de la richesse plus grande de cette dernière en acides gras non saturés ; à la place du mélange salin de Terroine, on a donné le mélange salin plus complet d'ORENT-KEILES (N° 22) (88) au taux de 5,7 g. p.100;

à la place de la sciure de bois, du papier filtre.

Les vitamines B comprenaient également du méso-énositol (0,06 g), de la d-biotine (20 microgr.), de l'acide folique synthétique (100 microgr.) et dans certaines expériences (N^{os} 3, 4, 5, 6 et 8) aussi de la vitamine B₁₂ (6 microgrammes, toujours pour 100 g d'aliment sec).

Tous les régimes ont comporté en outre de la vitamine E (1 mg. p.100 g) et de la vitamine K (1 mg p. 100 g). Enfin, la dilution de l'aliment sec était faite non plus dans 100 p.100 mais dans 50 p.100 d'eau seulement.

Dans les régimes de réparation (études expérimentales N^o 7 et 8) ainsi que dans les régimes de carence protéique incomplète (études 4 et 5), une certaine proportion de saccharose (2, 4, 7, 15 ou 18 p.100) était remplacée par de la caséine dégraissée et dévitaminée (Byla).

Les animaux recevaient toujours les aliments et l'eau de boisson à volonté.

Ils étaient isolés dans des cages individuelles et maintenus à une température constante à 23°.

4)- INVESTIGATIONS ENDOCRINOLOGIQUES - VALEURS DES METHODES UTILISEES -

a) Dans plusieurs de nos expériences ce sont les effets sanguins de l'ablation d'une glande endocrine qui nous ont fait conclure à la responsabilité de cette glande dans la genèse de l'anémie et de la leucopénie carentielles ou à l'intervention de la même glande dans le processus de réparation de ces lésions.

En réalité l'exclusion d'une glande endocrine ne signifie pas seulement la suppression des hormones correspondantes mais aussi le déclenchement de toute une série de réactions en chaîne au niveau d'autres glandes endocrines, cer-

taines de ces réactions parvenant quelquefois à annuler les conséquences directes de l'opération.

Ainsi la castration provoque une hyper-sécrétion des hormones gonodotropes hypophysaires de même que la thyroïdectomie déclenche celle de l'hormone thyroïdienne.

Or il semble que la surproduction d'une stimuline entraîne à son tour le tarissement d'autres stimulines : ainsi l'orchidectomie serait suivie à la fois d'une stimulation de la sécrétion gonadotrope (111) et d'une inhibition de la sécrétion corticotrope (ZECKWER (121), HALMI et BOGDANOVE (60)).

Dès lors on devine combien il peut être difficile de départager ce qui dans les effets sanguins ou tissulaires d'une ablation de glande endocrine revient à la suppression de l'hormone correspondante elle-même et ce qui est dû à l'activation ou à l'inactivation secondaire d'une autre sécrétion hormonale.

b) Les résultats apparents de l'administration d'hormones ne sont eux aussi, tout comme les effets de leur suppression, que l'aboutissement d'une cascade de réactions hormonales souvent antagonistes dont la principale est l'inhibition compensatrice de la glande endocrine à sécrétion homologue.

Comme exemple d'interactions hormonales non antagonistes, nous citerons celles existant apparemment entre les androgènes et l'hormone somatotrope : ainsi l'action stimulante de faibles doses d'androgènes sur le cartilage de conjugaison et l'action inhibitrice de doses élevées s'expliqueraient, l'une et l'autre respectivement par une stimulation et une inhibition de la sécrétion somatotrope (SIMPSON et coll. (109 bis)).

D'autre part, un exemple d'interactions antagonistes est donné par l'inhibition à la suite de l'administration de thyroxine ou de cortisone de la thyroïde (COURRIER (34bis)) ou des surrénales.

- L'amplitude de tous ces phénomènes varie considérablement avec le mode d'administration des hormones, les doses employées et la durée de l'administration.

- Ainsi nous avons été frappé par l'inégalité des effets de l'hormone somatotrope selon que la concentration du produit était relativement faible ou très élevée. D'autre part, nous avons remarqué l'épuisement progressif de l'action des injections de propionate de testostérone sur le poids somatique. Enfin la différence a été apparente entre les effets de faibles doses d'ACTH injectées pendant longtemps - c'est ce que nous avons fait dans notre dernière étude expérimentale - et l'action d'une injection unique ou d'injections répétées faites à doses élevées, telle qu'elle a été rapportée par d'autres auteurs.

La différence des résultats selon les quantités administrées est bien comme pour la thyroxine qui est catabolisante à doses fortes et anabolisante à doses faibles.

Or dans nos expériences, cette hormone n'a eu aucune influence favorable ni défavorable sur le poids des animaux pendant la carence protéique (étude expérimentale N° 6) ou pendant la réparation de cette carence (étude N° 8). On peut donc supposer que les doses de thyroxine choisies par nous se trouvaient à mi-chemin entre les doses extrêmes, les unes globalement anabolisantes, les autres catabolisantes.

Il n'en reste pas moins que ces doses intermédiaires se sont révélées très favorables à la mise en évidence des actions anabolisantes spécifiques de l'hormone sur les organes

hématopoïétiques et sur certains autres tissus.

- Le degré de pureté des préparations utilisées ne doit pas non plus être perdu de vue lors de l'interprétation de nos résultats : nous pensons là surtout à la préparation somatotrope qui contenait des traces d'hormone gonadotrope et peut-être encore d'autres impuretés, ceci surtout dans sa forme lyophilisée concentrée.

Pour nous résumer, les procédés d'investigation endocrinologiques utilisés par nous dans ce travail (ablation de glandes et administration d'hormones) n'aboutissent pas toujours à des résultats aussi univoques qu'on serait tenté de le supposer.

Il n'en reste pas moins que, toute l'Endocrinologie moderne ayant été édifiée surtout à l'aide de ces méthodes, il serait peu raisonnable d'y renoncer à cause de certaines difficultés d'interprétation, telles qu'elles résultent de l'extrême complexité et de l'enchevêtrement des corrélation hormonales.

DEUXIEME PARTIE

INFLUENCE DE LA SUPPRESSION DE CERTAINES GLANDES ENDOCRINES SUR L'EVOLUTION DES ALTERATIONS SANGUINES D'ORIGINE CARENTIELLE

Chapitre I

Conséquences de la thyroïdectomie

Ce problème a été abordé dans deux études expérimentales.

La première a été réalisée sur des rats des deux sexes, soumis à l'inanition protéique.

Ayant constaté que les mâles et les femelles réagissaient d'une façon différente à l'ablation de la thyroïde, nous avons été amené à étudier comparativement les conséquences de la thyroïdectomie sur l'évolution de l'inanition protéique d'une part chez des rats intacts, d'autre part chez des rats orchidectomisés et des rats orchidectomisés traités aux oestrogènes. Ce fut l'objet de notre 2^e étude expérimentale.

Certes, pour compléter ces investigations, une expérience analogue aurait dû être réalisée également sur des femelles, les unes intactes, les autres castrées, supplémen-

tées ou non avec des androgènes, cela dans le but de savoir jusqu'à quel point la présence de ces dernières hormones modifierait les conséquences de la thyroïdectomie. Cette étude n'a pu être exécutée jusqu'ici. Elle fera partie de nos recherches à venir.

1)- Effets de la thyroïdectomie sur les lésions carentielles dans les deux sexes (Etude expérimentale N° 1) -

- Plan et technique de l'expérience -

On suit par des pesées et par des examens hématologiques hebdomadaires l'évolution de l'inanition protéique chez 18 rats adultes thyroïdectomisés (13 ♂ et 5 ♀) et 13 rats intacts (9 ♂ et 4 ♀).

Les animaux appartiennent à 4 portées (élevage Commentry), chacune d'elles comprenant des rats opérés et intacts.

L'opération est pratiquée une semaine avant le début du régime, sous anesthésie à l'avertine (1 cm³ d'une solution à 1,5 p. 100 par 100 g de poids corporel, en injection intra-péritonéale). Elle comporte l'extirpation totale de la thyroïde et des parathyroïdes. Cette technique réduit le risque de laisser sur place des résidus de tissu thyroïdien sans comporter pour cela des dangers notables, le Rat disposant habituellement de parathyroïdes aberrantes (PREHEIM (95)) et ne présentant pour cette raison qu'assez rarement des accidents de tétanie.

Seuls les animaux qui paraissent entièrement rétablis une semaine après l'opération, sont soumis au régime sans protéines. Les autres sont éliminés et ne figurent donc pas parmi les 18 rats opérés qui sont expérimentés.

Chez ces derniers, une dissection pratiquée à la

fin de l'expérience contrôle l'absence de tissu thyroïdien résiduel.

La composition du régime a été indiquée antérieurement.

Parmi tous ces animaux, 3 rats mâles thyroïdectomisés et 3 mâles intacts sont suivis jusqu'à l'exitus qui se produit après 60-90 jours de régime sans protéines.

Les rats restants sont remis à partir du 50^{me} jour à des régimes de réparation (voir l'étude expérimentale N° 7).

- Résultats :

1. L'évolution de l'anémie protéoprive est influencée d'une manière diamétralement opposée selon qu'il s'agit de mâles ou de femelles.

a) Chez les mâles, cette anémie évolue en général plus rapidement dans le groupe opéré que dans le groupe intact, comme en témoigne la comparaison des chiffres moyens notés pour les érythrocytes et pour l'hémoglobine au 50^{me} jour de l'inanition protéique (Tableau I).

Par contre, la chute de poids est semblable dans les deux groupes.

Les trois rats mâles thyroïdectomisés suivis jusqu'à l'exitus présentent une anémie terminale plus accusée (1,5 ; 2,2 ; 3,2 millions), que ne l'est celle des trois rats intacts examinés eux aussi à la phase préagonique (3,4 ; 4,2 ; 6,0 millions).

b) Chez les femelles la thyroïdectomie exerce des effets, plutôt favorables sur l'évolution de l'inanition protéique : en effet ce sont les femelles non opérées qui s'anémient les premières et la chute de leur poids est plus importante que celle des rates thyroïdectomisées (Tableau I).

Dans aucun des deux sexes la thyroïdectomie ne modifie les taux des réticulocytes.

Evolution de l'anémie et du poids somatique chez des rats intacts et des rats thyroïdectomisés, soumis à un régime dépourvu de protéines pendant 50 jours.
(Moyennes $\pm E_s^{(+)}$). (Etude N° 1).

	Erythrocytes ($\times 10^6$)			Hémoglob. (g_2)			Poids (g.)		
	1er j. du rég.	50e j. du rég.	chute moy. en %	1er j. du rég.	50e j. du rég.	chute moy. en %	1er j. du rég.	50e j. du rég.	Chute moy. en %
Rats intacts	8,51 $\pm$ 0,43	6,48 $\pm$ 1,24	23,9	14,6 $\pm$ 0,2	10,0 $\pm$ 0,4	31,4	174 $\pm$ 6,7	106 $\pm$ 8,5	39,1
Rats thyroïdect	8,18 $\pm$ 0,51	5,58 $\pm$ 0,81	31,8	13,9 $\pm$ 0,3	7,8 $\pm$ 0,2	44,0	169 $\pm$ 11,7	102 $\pm$ 7,1	39,7
Rats intacts	7,73 $\pm$ 0,17	5,21 $\pm$ 0,6	32,6	15,0 $\pm$ 0,6	8,6 $\pm$ 0,8	42,4	133 $\pm$ 5,1	78 $\pm$ 7,6	41,4
Rats	7,55 $\pm$ 0,26	6,59 $\pm$ 1,7	12,8	14,1 $\pm$ 0,7	9,3 $\pm$ 0,2	34,4	129 $\pm$ 4,4	83 $\pm$ 3,8	35,8

$$(x) E_s = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

2. L'évolution des leucocytes est elle aussi influencée d'une façon différente dans les deux sexes (Tableau II) :

a) Chez les mâles l'opération accentue la chute aussi bien des taux des neutrophiles que de ceux des lymphocytes.

b) Chez les femelles, seule la neutropénie se trouve amplifiée alors que la lymphocytopénie est au contraire réduite sous l'effet de la thyroïdectomie.

En résumé, l'anémie protéoprive évolue plus rapidement chez la plupart des mâles thyroïdectomisés, alors qu'elle est au contraire retardée chez les femelles opérées.

En outre, l'ablation de la thyroïde réduit le nombre des neutrophiles circulants dans les deux sexes et chez les mâles, également le taux des lymphocytes à la fin du régime sans protéines.

2)- Effets de la thyroïdectomie sur les lésions carentielles chez des mâles normaux, des castrats et des castrats traités aux oestrogènes (Etude expérimentale N° 2).

- Plan et technique expérimentale .

Cette étude a pour objet l'analyse des perturbations apportées par la thyroïdectomie chez le Rat mâle non seulement quant à l'évolution des lésions sanguines, mais aussi en ce qui concerne l'état des organes au cours de l'inanition protéique; on cherche à voir si les altérations sanguines consécutives à l'ablation de la thyroïde représentent des effets spécifiques de cette opération ou si elles doivent être mises simplement sur le compte d'une action inhibitrice de la thyroïdectomie à l'égard de tous les tissus.

En outre l'expérience précédente ayant montré que les suites de la thyroïdectomie sont plus favorables chez les femelles que chez les mâles, on peut se demander si l'on

Tableau II

Evolution des taux leucocytaires (taux moyens p.mm³) en 50 jours de régime sans protéines chez des rats intacts et chez des rats thyroïdectomisés. (Etude N° 1).

	Neutrophiles			Lymphocytes		
	1er jour	50e jour	Différence en %	1er jour	50e jour	Différence en %
Rats intacts	4200	4500	+ 7,1	8300	6200	- 25,3
Rats thyroïdect.	8340	3130	- 62,5	11740	6980	- 40,6
Rats intacts	1820	1090	- 40,2	6100	2100	- 65,6
Rats thyroïdect.	3650	1430	- 60,9	5480	4800	- 12,4

ne doit pas attribuer la réponse plus favorable des femelles à l'absence des androgènes testiculaires ou encore à l'activité des oestrogènes.

C'est pourquoi cette deuxième étude comporte, outre des rats simplement thyroïdectomisés, encore deux groupes de rats qui sont à la fois castrés et thyroïdectomisés, l'un de ces groupes recevant des injections de benzoate d'oestradiol; ensuite des rats qui sont simplement castrés et qui servent de référence aux précédents. (Nous reviendrons dans le chapitre II sur les résultats fournis par ce dernier groupe.)

De plus, à titre de comparaison et pour voir jusqu'à quel point la présence de protéines alimentaires en quantité adéquate peut neutraliser les conséquences de l'ablation de la thyroïde et des testicules, trois lots de rats, l'un non opéré, le second thyroïdectomisé, le troisième castré, sont soumis à un régime équilibré comportant 18 p.100 de caséine.

Voici le détail de l'expérience : 54 rats mâles, âgés de 6 semaines (de 120 g environ) et apparentés entre eux, sont divisés en deux grands groupes A et B.

Le groupe A (39 rats) reçoit pendant 30 jours un régime sans protéines.

Le groupe B (15 rats) est soumis pendant 30 jours à un régime dans lequel 18 g de saccharose (pour 100 g d'aliment sec) sont remplacés par de la caséine dégraissée et dévitaminée (Byla).

Le groupe A comprend 5 sous-groupes : I - 7 rats intacts; II - 8 rats thyro-parathyroïdectomisés; III - 8 rats et IV - 8 rats, à la fois thyro-parathyroïdectomisés et castrés, les rats du sous-groupe IV reçoivent trois injections par semaine de $1/8 \text{ cm}^3$ d'une solution huileuse de benzoate

d'oestradiol, correspondant à 24 U.R. par injection; enfin sous-groupe V - 7 rats simplement orchidectomisés.

Le groupe B est divisé en trois sous-groupes de 5 rats : I. témoins ; II. thyro-parathyroïdectomisés; III. orchidectomisés.

Les opérations sont faites sous éther, une semaine avant la mise au régime des animaux.

Pour prévenir tout risque de tétanie, on injecte à tous les rats thyro-parathyroïdectomisés $0,1 \text{ cm}^3$ de parathormone ("Paratyrone "Byla"), trois fois pendant la première semaine.

Les rats sont pesés tous les 10 jours et examinés au point de vue hématologique le 1er et le 30ème jours du régime. Le 31ème jour les animaux sont tués à l'éther. On fait des frottis de leur moelle fémorale pour myélogrammes. D'autre part, on pèse sur une balance de précision le foie, la rate, les deux reins, les deux testicules, les deux surrénales, le thymus et la thyroïde. On pèse enfin la "carcasse" qui comprend le squelette, la musculature pariétale, la peau et le système nerveux central.

Les poids des organes sont rapportés à 100 g de poids somatique terminal.

- Résultats :

1. Conséquences de la thyroïdectomie seule

a) Evolution du poids somatique - (Tableau III)

- Dans le groupe sans protéines les rats thyroïdectomisés (A-II) présentent une chute de poids très voisine de celle des rats intacts (A-I). Moyennes de -36,1 et - 37,5 p. 100), chute qui est d'ailleurs loin d'atteindre le maximum compatible avec la survie (50 à 60 p.100) et ne correspond donc pas à une phase très avancée de la carence, cela malgré le

Tableau III

Evolution du poids (moyennes $\pm E_s$) chez des rats privés de protéines (Groupe A) et des rats en régime équilibré (Groupe B), les uns intacts, les autres dépourvus de thyroïde ou de testicules. (Etude n° 2).

Groupe	Sous-groupe	Nombre de rats	Poids (g.)		Variat.moy. (%)
			initial	termin.	
A (sans protéines)	I Rats intacts	7	117,3 $\pm 2,9$	73,3 $\pm 3,7$	- 37,5
	II thyroïdec-tomisés	8	113,4 $\pm 5,1$	72,5 $\pm 3,6$	- 36,1
	III thyroïdecto-misés-castrés	8	114,4 $\pm 3,8$	72,0 $\pm 2,9$	- 37,1
	IV thyroïd.-castrés + oestrogènes	9	115,8 $\pm 3,4$	75,0 $\pm 2,9$	- 35,3
	V castrés	7	118,9 $\pm 4,4$	78,4 $\pm 3,2$	- 34,1
B (18% de protéines)	I Rats intacts	5	122,0 $\pm 1,6$	219,8 $\pm 5,0$	+ 79,5
	II thyroïdec-tomisés	5	124,2 $\pm 4,8$	159,8 $\pm 10,4$	+ 28,6
	III castrés	5	123,6 $\pm 5,0$	202,8 $\pm 5,7$	+ 64,1

jeune âge des animaux et l'interférence avec la croissance normale.

Dans le groupe à 18 p.100 de caséine, le poids augmente en 30 jours d'environ 80 p.100 chez les rats intacts (B-I). Par contre dans le sous-groupe thyroïdectomisé (B-II), l'augmentation moyenne n'est que de 28,6 p.100.

b) Modifications hématologiques -

- Régime d'inanition protéique -

α) Erythrocytes et hémoglobine. (Tableaux IV et V)

Du fait du jeune âge des animaux les taux initiaux des érythrocytes et de l'hémoglobine sont souvent inférieurs aux taux des rats adultes (7 à 9 millions ; 12,0 à 15,5g d'Hb) et ne dépassant pas, en général, 7 millions d'érythrocytes et 12,5g d'Hb. Chez ces jeunes rats, l'action anémiant de l'inanition protéique se trouve partiellement compensée par l'augmentation physiologique de l'érythropoïèse sous l'effet de la croissance; c'est pourquoi on n'observe dans le groupe de rats intacts (A-I) qu'une chute insignifiante des taux érythrocytaires et seules les diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite témoignent de l'anémie.

Or, il n'en est plus de même chez les rats thyroïdectomisés (A-II) : chez ces derniers non seulement la chute de l'hémoglobine est beaucoup plus prononcée (environ 30 p.100 contre 16,5 p.100 chez les rats intacts), mais les taux érythrocytaires et l'hématocrite eux aussi accusent une diminution notable.

Chez les rats intacts (A-I) l'hématocrite diminue davantage que le nombre des érythrocytes, ce qui fait conclure à une réduction du volume moyen de ces derniers. Cette microcytose est un peu moins prononcée chez les rats thyroïdectomisés (A-II), mais la différence avec les rats intacts est loin d'être significative.

Tableau IV

Evolution des taux érythrocytaires et de l'hématocrite en 30 jours d'inanition protéique ou de régime équilibré. Effets des ablations de thyroïde ou de testicules. (Moyennes $\pm E_s$). - (Etude N° 2).

Groupe	Sousgroupe	Erythroc. ($\times 10^6$)		Variat. moy. (%)	Hématocrite (%)		VME (μ^3)(x)	
		Début	Fin		Début	Fin	Déb.	Fin
A (sans pro- téines)	I Rats intacts	6,87 $\pm 0,26$	6,54 $\pm 0,18$	-4,9	39,3	33,1	57,2 $\pm 2,1$	50,6 $\pm 2,0$
	II thyroïdec- tomisés	7,01 $\pm 0,09$	5,80 $\pm 0,42$	-17,3	40,1	30,0	57,2 $\pm 0,9$	51,7 $\pm 1,6$
	III thyroïd.- castrés	6,25 $\pm 0,24$	5,63 $\pm 0,39$	-10,0	36,8	29,2	58,2 $\pm 1,7$	48,3 $\pm 1,7$
	IV id.+oes- trogènes	6,42 $\pm 0,21$	4,59 $\pm 0,29$	-28,5	37,9	23,0	59,0 $\pm 1,0$	50,1 $\pm 1,3$
	V castrés	6,80 $\pm 0,21$	6,87 $\pm 0,26$	0	38,9	31,5	57,2 $\pm 1,3$	45,9 $\pm 2,3$
B (18% de pro- téines)	I Rats intacts	6,5 $\pm 0,16$	8,36 $\pm 0,25$	+27,6	39,9	51,6	60,9 $\pm 3,1$	61,7 $\pm 1,0$
	II thyroïdec- tomisés	6,79 $\pm 0,10$	8,76 $\pm 0,15$	+29,1	36,5	48,1	53,8 $\pm 0,6$	54,9 $\pm 1,7$
	III castrés	6,79 $\pm 0,15$	7,80 $\pm 0,31$	+14,8	37,7	48,7	55,6 $\pm 2,1$	62,5 $\pm 1,6$

(x) VME = Volume moyen des érythrocytes.

Tableau V

Evolution de l'hémoglobine et du poids moyen de l'hémoglobine par érythrocyte (PMHE) dans l'inanition protéique et dans un régime à 18 p.100 de caséine. Effets des ablations de thyroïde ou de testicules. (Moyennes $\pm E_s$). - (Etude N° 2).

Groupe	Sous-groupe	Hémoglob.(g.)		Variat. moy.(%)	PMHE (mg)	
		Début	Fin		Début	Fin
A (sans protéines)	I Rats intacts	12,14 $\pm 0,37$	10,13 $\pm 0,22$	-16,53	17,7	15,5
	II thyroïdec-tomisés	12,99 $\pm 0,39$	9,01 $\pm 0,80$	-30,63	18,5	15,9
	III thyroïd.-castrés	11,34 $\pm 0,51$	8,24 $\pm 0,66$	-27,29	18,1	14,6
	IV id.+oes-trogènes	12,02 $\pm 0,42$	7,04 $\pm 0,53$	-41,44	18,7	15,3
	V castrés	12,02 $\pm 0,25$	9,62 $\pm 0,49$	-19,94	17,7	14,0
B (18% de protéines)	I Rats intacts	11,29 $\pm 0,41$	14,01 $\pm 0,20$	+24,1	17,2	16,8
	II thyroïdec-tomisés	11,44 $\pm 0,59$	13,06 $\pm 0,29$	+14,16	16,85	14,9
	III castrés	10,79 $\pm 0,14$	13,09 $\pm 0,39$	+21,31	15,9	16,8

β) Leucocytes (Tableau VI) -

Tous les rats intacts (A-I) présentent une leucopénie avec une atteinte semblable des neutrophiles et des lymphocytes et une augmentation importante de la proportion des lymphocytes altérés.

La thyroïdectomie (A-II) demeure sans effet notable sur la leucopénie : on ne retrouve donc pas l'action aggravante qu'a exercée cette opération chez les rats mâles dans l'étude N° 1, tant sur la chute des taux des neutrophiles que sur celle des lymphocytes. Cette différence s'explique peut-être par le fait que les rats ont été carencés pendant bien plus longtemps et sont devenus plus anémiques dans la première que dans la deuxième étude expérimentale. Le retentissement de la thyroïdectomie sur la leucopoïèse serait donc un phénomène relativement tardif.

γ) Moelle osseuse. (Tableau VII)

La comparaison des myélogrammes des rats intacts des groupes A (inanition protéique) (A-I) et B (18 p. 100 de caséine) (B-I) ne décèle qu'une augmentation modérée et inconstante de la proportion des érythroblastes (surtout des normoblastes) dans le premier groupe. De toute évidence, l'anémie carencielle est encore trop peu avancée pour s'accompagner de modifications significatives de la moelle.

Or, chez les rats thyroïdectomisés du groupe A (A-II), on constate une majoration notable de cette réaction normoblastique (différence assez significative avec un rapport critique ^(x) = 2). Cela constitue un témoignage supplémentaire en faveur d'une aggravation de l'anémie sous l'effet de la thyroïdectomie.

- Régime équilibré à 18 p.100 de caséine -

α) Erythrocytes et hémoglobine. (Tableau IV et V)

Le développement physiologique de l'érythropoïèse se

^(x) Rapport critique: $\frac{m_1 - m_2}{\sqrt{E_{s1}^2 + E_{s2}^2}}$; m_1 et m_2 sont les moyennes, E_{s1} et E_{s2} les erreurs standard des moyennes.

Tableau VI

Evolution comparée des neutrophiles et des lymphocytes (taux moyens p.mm³) chez des rats privés de protéines et chez des rats en régime équilibré. Effets de la thyroïdectomie et de l'orchidectomie. (Etude N° 2).

Groupe	Sous-groupe	Neutrophiles (p.mm ³)		Lymphocytes (p.mm ³)		Variat.moy des neutro (%)	Variat.moy. des lymphoc. (%)
		Début	Fin	Début	Fin		
A (sans proté- ines)	I Rats intacts	2380 +170	1250 +220	8470(50) ^(x) +680	4510(270) ^(x) +560	- 47,5	- 43,6
	II thyroï- dectomisés	2720 +240	1570 +200	7920(170) +420	4480(530) +380	- 42,3	- 38,1
	III thyroïd. castrés	4050 +630	1600 +200	6880 (40) +580	4300(520) +620	-60,5	-30,3
	IV id. + oestro- gènes	3010 +790	1050 +100	8670(50) +790	3230(210) +440	-65,1	-60,5
	V castrés	3240 +570	1200 + 60	8020(50) +1440	5900(500) +330	-63,0	-20,2
B (18%de proté- ines)	I Rats intacts	2520 +520	2880 +340	6920 +1280	8660 +360	+14,3	+25,1
	II thyroïd- ectomisés	2530 +540	3310 +930	7640 +650	9010 +1100	+30,8	+17,9
	III castrés	3040 +620	3110 +380	6190 +970	9070 +1400	+2,3	+46,5

(x) Entre parenthèses : lymphocytes altérés.

Tableau VII

Myélogrammes après 30 jours de régime sans protéines ou de régime équilibré. Effets de la thyroïdectomie et de l'orchidectomie. (Pourcentages moyens $\pm E_s$). - (Etude N° 2).

Groupe	Sous-groupe	Leucocytes			Erythroblastes	
		C.myélo. immat.	Granul.ad.	Lymphoc.	Macrobl.	Normobl.
A (sans pro- téines)	I Rats intacts	24,2 $\pm$ 4,1	13,7 $\pm$ 2,3	20,2 $\pm$ 4,4	14,0 $\pm$ 2,2	27,9 $\pm$ 5,2
	II thyroïd- ectomisés	15,9 $\pm$ 2,3	5,3 $\pm$ 1,4	16,4 $\pm$ 3,8	12,0 $\pm$ 0,8	50,4 $\pm$ 3,9
	III thyroïd. castrés	21,6 $\pm$ 1,2	15,8 $\pm$ 2,6	16,0 $\pm$ 3,1	16,4 $\pm$ 3,2	30,2 $\pm$ 1,6
	IV id. + oestrogènes	23,6 $\pm$ 2,2	13,8 $\pm$ 2,6	17,5 $\pm$ 3,2	14,9 $\pm$ 3,7	30,2 $\pm$ 3,7
	V castrés	28,5 $\pm$ 1,5	13,5 $\pm$ 2,1	8,7 $\pm$ 1,3	18,8 $\pm$ 1,9	30,5 $\pm$ 0,8
B (18 % de pro- téines)	I Rats intacts	37,8 $\pm$ 2,3	17,5 $\pm$ 1,2	11,6 $\pm$ 3,8	11,9 $\pm$ 3,3	21,2 $\pm$ 2,3
	II thyroïd- ectomisés	30,6 $\pm$ 1,2	19,1 $\pm$ 2,1	14,9 $\pm$ 2,8	10,2 $\pm$ 1,0	25,2 $\pm$ 1,1
	III castrés	38,0 $\pm$ 2,1	18,0 $\pm$ 5,3	12,0 $\pm$ 0,7	15,0 $\pm$ 3,5	17,0 $\pm$ 4,7

traduit chez les rats intacts soumis au régime équilibré (B-I) par une augmentation importante des taux érythrocytaires et de ceux de l'hémoglobine et de l'hématocrite, le volume érythrocytaire moyen demeurant à peu près inchangé.

Contrairement à ce qui a été observé dans le régime sans protéines, la thyroïdectomie (B-II) n'inhibe nullement l'ascension des taux érythrocytaires ni celle de l'hématocrite. Seule l'augmentation de l'hémoglobine est influencée d'une façon défavorable. Néanmoins les chiffres terminaux demeurent encore dans les limites de la normale, ce qui réduit la signification de l'écart observé entre les rats éthyroïdés et les rats intacts.

β) Leucocytes. (Tableau VI).

Chez les rats intacts recevant le régime à 18 p.100 de caséine (B-I), on assiste à une augmentation modérée de la leucocytose, notamment des taux des lymphocytes.

Chez les rats thyroïdectomisés (B-II) l'augmentation du nombre des neutrophiles est apparemment plus importante que chez les témoins et l'emporte sur l'augmentation des lymphocytes. En vérité, les écarts entre les deux groupes ne sont pas significatifs.

δ) Moelle osseuse. (Tableau VII)

A l'opposé de ce qu'on a noté dans les groupes carencés, il n'existe aucune différence notable dans les proportions des érythroblastes entre les rats intacts (B-I) et les thyroïdectomisés (B-II) : cela est conforme aux constatations négatives concernant les érythrocytes et l'hématocrite et montre bien que l'administration des protéines en quantité adéquate est à elle seule suffisante pour neutraliser en grande partie les effets nocifs de la thyroïdectomie sur l'érythropoïèse.

- Modification des poids des organes (Tableau VIII)

α) Comparaison entre des poids relatifs des organes des rats intacts carencés (A-I) et des rats intacts à 18 p.100 de caséine (B-I).

Chez les rats carencés, (A-I) certains organes (tels que les reins, les testicules, la thyroïde et surtout les surrénales) présentent une réduction de poids moindre que le corps entier, alors que d'autres organes subissent au contraire une involution disproportionnée (la rate et surtout le thymus). Les poids relatifs du foie sont assez semblables dans les deux régimes, de même que ceux de la carcasse.

β) Influence de la thyroïdectomie -

Chez les rats carencés (A-II), la suppression de la thyroïde accentue l'involution de la rate, des reins et (d'une façon moins constante) celle des testicules, mais ne modifie pas le poids relatif des autres organes examinés.

Chez les rats à 18 p.100 de caséine, on retrouve le même effet nocif de la thyroïdectomie (B-II) sur la rate et sur les reins, mais non sur les testicules. En outre, le foie et le thymus sont plus petits chez la plupart des rats éthyroïdés.

En résumé, les conséquences de la thyroïdectomie, telles qu'elles ont été observées dans cette expérience, sont les suivantes :

1° - chez le rat mâle, la thyroïdectomie ne modifie pas la chute de poids en régime sans protéines alors qu'elle inhibe la croissance pondérale en régime équilibré.

2° - Malgré son absence d'action sur le poids somatique, elle aggrave considérablement l'anémie chez les rats carencés ; chez les rats bien pourvus en protéines, son action anémiante est moins prononcée.

Poids relatifs des organes (p.100 g de poids somatique, $\pm E_s$) après 30 jours d'inanition protéique ou de régime à 18p.100 de caséine. (Etude n° 2).

Groupe	Sous-groupe	Poids term.(g)	Foie (g)	Rate (g)	Reins (g)	Testic. (g)	Surrén. (mg)	Thymus (mg)	Thyroïde (mg)	Carcasse (g)
A (sans pro- téines	I Rats intacts	73,3 + 3,7	5,480 +0,240	0,296 +0,012	1,237 +0,047	1,372 +0,117	24,5 + 1,8	27,3 + 6,3	12,3 + 1,1	73,51 + 0,67
	II thyroïd. ectomisés	72,5 + 3,6	5,491 +0,130	0,234 +0,014	1,009 +0,033	1,002 +0,138	26,3 + 1,0	26,2 + 3,8	-	72,19 + 0,56
	III thyroïd. castrés	72,0 + 2,9	6,136 +0,340	0,223 +0,024	1,016 +0,036	-	28,6 + 1,2	30,5 + 3,6	-	74,64 + 0,89
	IV id. + oestrog.	75,0 + 2,9	5,603 +0,250	0,207 +0,013	1,112 +0,042	-	31,3 + 1,3	18,2 + 1,8	-	76,91 + 0,64
	V castrés	78,4 + 3,2	5,291 +0,220	0,335 +0,020	1,117 +0,022	-	27,5 + 0,8	48,0 + 7,1	11,4 + 1,0	76,17 + 1,00
B (18 % de proté- ines	I Rats intacts	219,2 + 5,0	5,671 +0,105	0,384 +0,066	1,052 +0,015	1,054 +0,018	17,2 + 1,2	176,6 + 8,8	7,66 + 0,60	73,2 + 0,7
	II thyroïd. ectomisés	160,0 + 10,5	5,025 +0,235	0,318 +0,052	0,877 +0,030	1,415 +0,086	16,9 + 1,1	162,2 + 21,5	-	74,9 + 0,1
	III castrés	202,8 + 5,7	5,613 +0,179	0,402 +0,073	1,019 +0,026	-	27,3 + 1,4	262,3 + 28,9	9,96 + 0,93	77,1 + 0,8

3° - La thyroïdectomie exerce une action défavorable sur les organes lymphoïdes et sur les reins quelle que soit la richesse du régime en protéines, et elle réduit en outre le poids des testicules en régime d'inanition protéique.

2 - Conséquences de la thyroïdectomie associée à la castration (régime sans protéines) -

a) Evolution du poids somatique - (Tableau III) -

La chute de poids est à peu près la même chez ces rats (A-III) et chez les rats intacts (A-I) ou chez ceux qui ont été simplement thyroïdectomisés (A-II) .

b) Modifications hématologiques -

- Erythrocytes et hémoglobine (Tableaux IV et V)

Les réductions des taux des érythrocytes et de l'hématocrite se situent pour les rats thyroïdectomisés-castrés (A-III) entre celles observées chez des rats intacts (A-I) et chez des rats sans thyroïde (A-II) mais la chute moyenne de l'hémoglobine est semblable à la chute observée chez ces derniers.

Le volume moyen des érythrocytes et surtout le poids moyen de l'hémoglobine par érythrocyte sont nettement plus petits que chez les rats thyroïdectomisés non castrés et se rapprochent tous deux de ceux des castrats non éthyroïdés qui sont, comme on le verra plus loin, caractérisés par une microcytose et une hypochromie extrêmes.

- Leucocytes (Tableau VI) -

La chute des taux des neutrophiles est plus grande, celle des lymphocytes est au contraire moindre que chez les rats intacts ou chez les rats thyroïdectomisés non castrés (comparer A-III avec A-I et A-II) : ceci tient à l'association des effets spécifiques de la castration qui, à elle seule détermine une accentuation de la chute des neutrophiles alors qu'elle protège contre la lymphocytopénie.

8) La moelle osseuse. (Tableau VII) montre une réaction érythroblastique analogue à celle des rats carencés intacts, donc bien inférieure à celle des rats qui ont été seulement thyroïdectomisés.

c) Modifications des poids des organes. (Tableau VIII)

Comme dans le groupe thyroïdectomisé non castré (A-II), on constate (comparativement aux rats intacts - comparer A-III et A-I -) une diminution de la rate et des reins. L'hypertrophie relative des surrénales est plus importante que chez les thyroïdectomisés non castrés à cause de l'action spécifique bien connue de l'orchidectomie. D'autre part, le foie est relativement plus volumineux, de même que le thymus, l'hypertrophie de ce dernier étant manifestement une conséquence directe de la castration.

En résumé la castration des rats mâles éthyroïdés diminue légèrement l'action anémiant de la thyroïdectomie au cours de l'inanition protéique.

Elle protège en outre contre la lymphopénie mais aggrave la chute des neutrophiles.

Quant à l'action sur les organes, il y a surtout addition des effets spécifiques de l'ablation de la thyroïde et de celle des testicules.

3 - Conséquences de la thyroïdectomie associée à la castration et suivie d'injections d'oestrogènes (régime sans protéines) -

a) Evolution du poids somatique (Tableau III) -

La chute du poids approche celle des rats thyroïdectomisés non traités. (comparer A-IV et A-II).

b) Modifications hématologiques.-

L'anémie est bien plus importante que dans le groupe simplement thyroïdectomisé, comme l'indiquent aussi bien

les chiffres des érythrocytes et de l'hématocrite que ceux de l'hémoglobine (Tableaux IV et V).

Les oestrogènes accentuent également la neutropénie et la lymphocytopénie carentielles (Tableau VI).

Cependant les myélogrammes demeurent semblables à ceux des rats intacts au lieu d'accuser une majoration de la réaction érythroblastique, caractéristique de l'anémie protéoprive (Tableau VII).

Il faut donc supposer que l'aggravation de l'anémie est due soit à une action nocive des oestrogènes sur l'ensemble des cellules de la moelle, soit à une simple hémodylution.

c) Modifications des poids des organes (Tableau VIII) -

Certaines modifications sont analogues à celles observées dans les groupes thyroïdectomisé et thyroïdectomisé-castré (avec une involution plus importante de la rate et une plus grande hypertrophie des surrénales) (Comparer A-IV avec A-II et A-III).

D'autres modifications semblent spécifiques : ce sont l'atrophie extrême du thymus et l'augmentation relative de la carcasse.

En résumé, les principales conséquences de l'administration d'oestrogènes à des rats carencés préalablement thyroïdectomisés et castrés, consistent en une aggravation de l'anémie et de la leucopénie et une accentuation de l'atrophie des organes lymphoïdes.

Discussion des résultats des deux études expérimentales

A)- Comparaison des effets de la thyroïdectomie sur les rats mâles en régime équilibré et en régime carencé en protéines -

a) On est frappé par l'opposition existant entre l'absence de tout effet défavorable de la thyroïdectomie sur le poids

somatique chez les rats carencés et son action inhibitrice sur la croissance pondérale chez les rats en régime bien pourvu en protéines.

C'est donc l'utilisation des protéines alimentaires qui se révèle particulièrement défectueuse en l'absence de thyroïde.

N'ayant pas déterminé l'ingestion alimentaire dans cette expérience, nous ne pouvons pas dire jusqu'à quel point ce phénomène est dû à la perte de l'appétit des animaux thyroïdectomisés.

b) En ce qui concerne l'hématopoïèse, les rats thyroïdectomisés recevant le régime équilibré, disposent sans doute du fait de leur croissance retardée, d'une masse sanguine totale moindre que celle des rats intacts. Il n'en reste pas moins, que la concentration numérique de leur sang en globules rouges demeure normale et que par conséquent la fonction érythropoïétique est inhibée dans les mêmes proportions que la croissance de l'organisme dans sa totalité et pas davantage.

Ce n'est qu'en régime carencé en protéines et surtout dans le cas d'une privation complète de ces dernières, que la thyroïdectomie réduit la concentration numérique en cellules sanguines, c'est-à-dire engendre une anémie proprement dite.

Il ne s'agit pas là d'une simple hémodilution car les moelles osseuses des rats mâles thyroïdectomisés présentent à la suite de l'inanition protéique une proportion beaucoup plus importante d'érythroblastes que les moelles des rats intacts.

Or jusqu'ici cette érythroblastose médullaire s'est montrée en général proportionnelle à la gravité de l'anémie protéoprive (seuls les rats anémiés par les oestrogènes ont fait exception à cette règle).

Etant donné que chez des rats non opérés, l'inanition protéique ne détermine qu'une anémie modérée et très tardive, l'aggravation de cette anémie sous l'effet de la thyroïdectomie peut faire supposer que la sécrétion thyroïdienne intervient dans le maintien prioritaire de l'érythropoïèse au cours d'une carence protéique.

Cette hypothèse est étayée par la découverte que la distribution au niveau de divers organes de protéines éparignées par la carence ne semble pas être la même chez les rats thyroïdectomisés, à en juger d'après les modifications pondérales de ces organes.

En effet, l'action nocive de la thyroïdectomie se manifeste non seulement à l'égard des globules rouges et de l'hémoglobine, mais également vis-à-vis de la rate, des reins et d'une façon moins constante des testicules, alors que d'autres organes (foie, surrénales) ne sont pas influencés dans leur involution pondérale : cela milite contre l'hypothèse selon laquelle l'aggravation de l'anémie ne résulterait que d'un ralentissement général des oxydations tissulaires (l'involution de tous les organes aurait été alors retardée) et montre, au contraire, que l'altération de l'hématopoïèse fait partie d'un ensemble d'effets tissulaires spécifiques provoqués par la thyroïdectomie.

L'influence exercée par la suppression de la thyroïde sur les leucocytes est moins prononcée que l'action anémiant : elle ne se manifeste en effet qu'à une phase très avancée de l'inanition protéique, comme ce fut le cas dans notre étude expérimentale N° 1. A ce moment, l'action nocive ne porte pas seulement sur les lymphocytes - une telle action cadre bien avec l'involution élective de la rate après thyroïdectomie - mais aussi sur les neutrophiles.

Tableau IX

Schéma récapitulatif des principaux effets de la thyroïdectomie
chez des rats mâles normaux et castrés et chez des femelles.

1 - RATS MALES -

Régime	Conditions expériment.	N° de l'exp.	Variations des taux des				Erythro- blastes médull.	Poids relatifs		Variat. de poids somat.	
			Erythro cytes		Hb	Neutroph.		Lympho.	Rate		Thymus
sans pro- téines	Rats intacts	1 2	↓↓ ↓	↓↓ ↓	↑ ↓↓	↓ ↓↓	- ↑	↓	↑	↓↓ ↓↓	
	R.thyroïde- tomisés	1 2	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	- ↑↑	↓↓ ↓↓	- ↑↓	↓↓ ↑↑	
	R. thyroïde- castrés	- 2	- ↓	↓↓ ↓↓	- ↓↓	↓ ↑	- ↑	↓↓ ↓↓	- ↑	- ↓↓	
	R.thyroïde- castrés+oestrog.	- 2	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	↓↓ ↓↓	- ↑	↓↓ ↓↓	- ↓↓	- ↓↓	
18% de caséine	Rats intacts	- 2	↑↑ ↑↑	↑↑ ↑↑	- ↑	↑↑ ↑↑	proport normale	- norm.	- norm.	- ↑↑↑	
	R.thyroïde- tomisés	- 2	↑↑ ↑↑	↑ ↑	- ↑↑	↑ ↑	proport normale	- ↓	- ↑	- ↑	

2 - RATS FEMELLES

sans proté- ines	Rats intacts	1 -	↓↓ -	↓↓ -	↓↓ -		- -	- -	- -	↓↓ -
	R.thyroïde- ctomisés	1 -	↓ -	↓↓ -	↓ -		- -	- -	- -	↓↓ -

A cette neutro-et lymphocytopénie tardive des rats carencés thyroïdectomisés correspond, on le verra plus loin, une leucocytosé globale chez des rats carencés recevant de la thyroxine.

Le fait qu'un apport suffisant de protéines exogènes permet de réduire au minimum la nocivité spécifique de la thyroïdectomie pour l'hématopoïèse, tout en ne modifiant pas certains effets de cette opération sur les organes (rate, reins) se superpose aux résultats rapportés par CRAFTS (38) en ce qui concerne l'anémie après hypophysectomie, anémie qui elle aussi peut être considérablement atténuée chez le Rat par une alimentation riche en protéines.

Dans les deux cas un excès de protéines parvient à compenser l'insuffisance de leur utilisation hématopoïétique telle qu'elle résulte de l'ablation de la thyroïde ou de l'hypophyse.

B)- Comparaison des effets de la thyroïdectomie dans les deux sexes

Etant donné que les femelles non seulement n'accusent, après la thyroïdectomie aucune aggravation de l'anémie protéoprive, mais semblent même tirer un certain bénéfice de cette opération (étude expérimentale N° 1), nous avons cherché à savoir si des rats mâles castrés et surtout ceux d'entre eux qui reçoivent des oestrogènes, ne réagiraient pas à la thyroïdectomie à la manière des femelles.

Et en effet, les résultats de l'étude expérimentale N° 2 laissent penser que la résistance si particulière des rats femelles pourrait résulter en partie de l'absence des hormones testiculaires.

En revanche, l'administration d'oestradiol aggrave aussi bien l'anémie que la leucopénie. Cependant, d'après ce

qui a été publié (FEUCHTINGER (50)) sur l'opposition d'action entre les doses faibles et les doses fortes d'oestrogènes, il est possible que l'imprégnation oestrogénique normale et modérée des femelles exerce sur l'hématopoïèse un effet qui n'est pas inhibiteur mais au contraire favorable.

De toute façon, pour mieux se rendre compte du rôle joué par les hormones génitales dans l'inégalité du comportement des mâles et des femelles carencés à l'égard de la thyroïdectomie, il serait indiqué, comme nous l'avons déjà dit plus haut, d'étudier également le comportement de femelles castrées et traitées avec des androgènes, expériences que nous nous proposons d'entreprendre dans l'avenir.

Chapitre II

Conséquences de l'orchidectomie (Etude expérimentale N° 2 bis)

Les effets de l'orchidectomie ont été étudiés en même temps que ceux de la thyroïdectomie, avec deux régimes, l'un sans protéines, l'autre équilibré comportant 18 p. 100 de caséine, dans l'étude expérimentale N° 2 dont nous avons exposé plus haut la technique.

Résultats -

a) Evolution du poids somatique (Tableau III)

a. Dans le groupe sans protéines alimentaires, l'orchidectomie (A-V) ne modifie presque pas la chute de poids par rapport à celle qui est observée chez les rats intacts (A-I).

b. Dans le groupe à 18 p.100 de caséine, l'opération (B-III) détermine au contraire un retard de croissance pondérale par rapport à la croissance des rats non opérés (B-I) (augmentation moyenne de poids de + 64,1 p.100 contre 79,5 p.100 chez les témoins).

b) Modifications hématologiques

- Régime sans protéines.

α) Erythrocytes et hémoglobine (Tableaux IV et V)

L'orchidectomie non seulement n'aggrave pas la chute des taux érythrocytaires, mais elle l'empêche même chez la plupart des animaux. En revanche elle accentue, d'une façon

très inconstante, il est vrai, la chute de l'hémoglobine et celle de l'hématocrite. De ce fait, la microcytose et l'hypochromie d'origine carentielle sont plus prononcées chez les castrats que chez les rats intacts. (Comparer les sous-groupes A-V et A-I).

β) Leucocytes. (Tableau VI)

Alors que la chute des taux des neutrophiles est plus importante chez les rats castrés (A-V), celle des taux lymphocytaires est au contraire bien moindre chez ces derniers (A-V) que chez les rats carencés non opérés (A-I) : chute moyenne de - 20,2 p.100 contre - 43,6 chez les témoins.

Ainsi, au lieu d'être à peu près équilibrée, comme chez les rats carencés non opérés, la leucopénie protéiprive des castrats se présente surtout comme une neutropénie avec conservation relative de la lignée lymphocytaire.

γ) Moelle osseuse (Tableau VII)

La castration n'augmente que d'une façon insignifiante la proportion totale des érythroblastes (macroblastes et normoblastes) et elle diminue celle des cellules lymphoïdes médullaires, au lieu de l'augmenter comme on l'aurait supposé à cause de la lymphocytose relative du sang circulant; par conséquent cette lymphocytose a pour origine une hyperplasie des organes lymphoïdes et non une stimulation de la moelle osseuse, organe qui chez le Rat est, pourtant lui-même, un lieu de production des lymphocytes (ASCHKENASY (9)).

- Régime à 18 p.100 de caséine -

α) Les modifications quantitatives des érythrocytes et de l'hémoglobine (Tableaux IV et V) n'excèdent pas chez les rats orchidectomisés les variations physiologiques. Néanmoins, dans l'ensemble, les taux terminaux des érythrocytes et de l'hématocrite sont un peu plus bas chez les castrats (B-III)

que chez les rats intacts (B-I).

Contrairement à ce qui a été noté dans l'inanition protéique, les castrats n'accusent aucune chute du VME ni du PMHE, qui ont même tendance à augmenter sous l'effet de l'alimentation protéique.

β) Leucocytes (Tableau VI) -

Comme nous l'avons déjà remarqué plus haut (p. 50), les jeunes rats non opérés (B-I) présentent du fait de leur croissance une augmentation modérée du nombre de leurs lymphocytes. Cette augmentation est habituellement amplifiée par la castration (B-III), mais la différence entre les valeurs atteintes après 30 jours de régime équilibré chez les rats castrés et chez les rats intacts n'en est pas moins insignifiante.

γ) Moelle osseuse - (Tableau VII)

Il n'y a pas de différences nettes entre les myélogrammes des rats intacts et des castrats.

c) Modifications des poids des organes (Tableau VIII)

- En sacrifiant les animaux après 30 jours de régime sans protéines, on constate que chez les rats orchidectomisés, (A-V), les poids relatifs des reins et souvent aussi ceux du foie sont plus petits que chez les rats intacts. En revanche on note une augmentation relative de la rate et surtout du thymus dont le poids moyen est de 70 p.100 supérieur au poids du thymus des rats non opérés. Les surrénales sont, elles aussi, plus volumineuses que chez les rats intacts. Enfin, la carcasse est également augmentée.

- Après un régime à 18 p.100 de caséine, les castrats présentent surtout une hypertrophie très importante du thymus, et plus accessoirement une augmentation des surrénales, de la thyroïde et de la carcasse.

En revanche, la réduction relative du poids des reins (par rapport aux rats intacts) est moins constante dans le régime équilibré que dans l'inanition protéique.

En résumé, les principales conséquences de l'orchidectomie sont les suivantes :

Tout en ne réduisant pas les taux des érythrocytes, la suppression des testicules amplifie la microcytose et l'hypochromie de l'anémie protéoprive; elle accentue également la chute du taux des neutrophiles, mais réduit par contre considérablement celle des taux lymphocytaires.

Lorsque le régime est riche en protéines, les conséquences sanguines de la castration sont beaucoup moins prononcées même en ce qui concerne les lymphocytes.

Quelque soit le régime, l'orchidectomie est suivie d'une augmentation des organes lymphoïdes (principalement du thymus) et des surrénales, et au contraire d'une réduction des reins. Cette dernière est cependant plus nette chez les castrats carencés que chez les non carencés.

Discussion des résultats

A)- Orchidectomie et érythropoïèse -

Les gonades mâles ne jouent apparemment qu'un rôle mineur dans la protection de l'organisme contre l'anémie protéoprive, leur suppression n'entraînant aucune accentuation notable de cette dernière.

L'augmentation du nombre des microcytes hypochromes après castration cadre bien avec les constatations de CRAFTS (37) qui remarque lui aussi, le caractère microcytique de l'anémie des rats mâles castrés.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé cet effet de l'orchidectomie sur le volume érythrocytaire, lorsque le ré-

gime était riche en protéines : c'est dire encore l'importance du rôle joué par l'apport de protéines alimentaires dans le "dosage" des effets hématologiques des hormones, notion inconnue jusqu'ici qui mérite d'être soulignée devant les nombreuses disco dances notées dans la bibliographie quant aux relations entre glandes endocrines et hématopoïèse.

B)- Orchidectomie et leucopoïèse -

La stimulation de la lymphopoïèse extra-médullaire sous l'effet de l'orchidectomie va de pair avec l'hypertrophie relative du thymus qui a été déjà observée par d'autres auteurs (CHIODI (32) , ZECKWER (121)).

Le fait que la chute du nombre des neutrophiles est aggravée chez les rats carencés par l'ablation des testicules, vient avec d'autres arguments qui seront exposés plus loin, à l'appui de l'hypothèse que la neutropénie d'origine protéoprive résulte en partie d'une inhibition de la production des androgènes au cours de la carence.

Chapitre III

Conséquences de la surrénalectomie (Etudes expérimentales N^{os} 3, 4 et 5)

L'étude des effets de la surrénalectomie sur l'évolution de la carence protéique a été entreprise en partant de l'hypothèse que l'atrophie des organes lymphoïdes, la lymphocytopénie sanguine et aussi l'éosinopénie provoquées par la carence résultaient d'une hyperactivité des cortico-surrénales et que par conséquent elles pourraient être empêchées par la suppression de ces glandes.

Une première étude expérimentale (N^o 3) a porté sur des rats entièrement privés de protéines.

L'expérience a échoué en partie à cause de l'extrême mortalité des rats opérés soumis à la carence et aussi parce que la durée relativement brève de cette dernière (imposée par l'état des animaux surrénalectomisés) n'a pas été suffisante pour déterminer des lésions sanguines notables chez les rats intacts.

Pour nous assurer que c'était bien l'absence de protéines dans l'alimentation qui était responsable de cette surprenante mortalité, nous avons, dans une étude complémentaire (N^o 3bis) mis des rats surrénalectomisés à titre de contrôle à un régime équilibré à 18 p.100 de caséine ; d'autre part, pour nous rendre compte jusqu'à quel point la nocivité

de la carence protéique pour les rats sans surrénales résultait d'une mobilisation excessive du potassium provenant de tissus catabolisés, nous avons essayé de prévenir la mortalité de ces animaux par des injections de désoxycorticostérone.

Par ailleurs, devant la quasi-impossibilité d'utiliser pour nos recherches sur les relations entre surrénales et leucopénie de carence, des régimes entièrement démunis de protéines, nous nous sommes adressé à des régimes contenant soit 2 p. 100 (étude N° 4), soit 4 p.100 de caséine (étude N° 5).

1) Effets de la surrénalectomie en régime sans protéines (Etudes expérimentales N°^{os} 3 et 3bis)

A)- Expérience principale -

- Plan et technique expérimentale -

Des rats intacts et des rats surrénalectomisés sont soumis pendant 21 jours à un régime sans protéines. On confronte d'un groupe à l'autre l'évolution des taux de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules blancs, ainsi que l'état terminal des organes lymphoïdes.

L'expérience porte sur 16 rats intacts (8 ♂ et 8 ♀) et 18 rats (issus des mêmes familles : 10 ♂ et 8 ♀), ayant subi une surrénalectomie bilatérale.

L'opération est faite en un temps, sous anesthésie à l'éther. Elle est immédiatement suivie d'une injection de 1 cm³ de sérum physiologique.

Une semaine après l'opération, les rats sont mis au régime privé de protéines, en même temps que le sont les rats intacts. Le mélange salin faisant partie de la ration alimentaire est enrichi en sodium (29,2 g de NaCl pour 100 g de mélange, au lieu de 21,7 g) et appauvri en potassium (7,4 g

de KCl p. 100 g au lieu de 14,9 g) ; en outre la proportion de pantothénate de calcium est bien plus élevée (40 mg p. 100 g d'aliment sec) que dans nos régimes habituels (3 mg p. 100 g).^(x)

Ces modifications sont destinées à prolonger la survie après la surrénalectomie.

En effet, la nocivité d'un excès de potassium en l'absence de surrénales est connue depuis longtemps. Quant à l'effet protecteur de l'acide pantothénique, RALLI et DUMM (99) qui l'ont mis en évidence récemment, affirment que l'on obtient le maximum de survie après surrénalectomie, en surchargeant le régime avec cette vitamine dans la proportion de 40 mg pour 100 g d'aliment.

Pour permettre des comparaisons valables, on soumet les rats intacts à ce même régime modifié.

En outre, dans le groupe surrénalectomisé, l'eau de boisson est remplacée par une solution de NaCl à 1 p. 100.

Pour éliminer toute cause d'erreur pouvant provenir de l'action propre de la surcharge saline, les rats intacts sont eux-mêmes divisés en deux groupes, l'un (4 ♂, 4 ♀) recevant comme les rats surrénalectomisés, la solution saline.

Après 21 jours de régime les rats sont sacrifiés et l'on dissèque et pèse la rate, le thymus et les ganglions (l'ensemble de 4 ganglions cervicaux et de deux ganglions latéro-aortiques).

Le 1er et le 21e jours de l'inanition protéique on détermine l'hémoglobine et l'hématocrite et l'on compte séparément les leucocytes totaux et les éosinophiles (par le procédé de RANDOLPH).

Résultats -

a) Mortalité - Alors que les rats intacts survivent tous et conservent jusqu'au dernier jour, malgré le régime carentiel, un assez bon aspect général, les rats surrénalectomisés ac-

^(x) Pour le reste, le régime est identique à celui de notre étude expérimentale n° 2 à ceci près que, contrairement à ce dernier, il comporte également de la vitamine B₁₂ (6 microgrammes pour 100 g d'aliment sec).

cusent une mortalité extrême : 6 sur 10 dans le sexe mâle (après 2,5,6,9,10 et 10 jours de régime) et 5 sur 8 dans le sexe femelle (après 3,5,5,8 et 9 jours de régime).

Cette mortalité est bien due au régime et non aux suites opératoires immédiates car dans la semaine écoulée entre l'opération et la mise au régime, seuls deux animaux sur 20 ont succombé (on ne les a pas comptés parmi les 18 rats opérés, présents au début de l'inanition protéique).

Parmi les 7 rats opérés qui ont survécu après 21 jours de carence, deux mâles étaient porteurs de surrénales accessoires confirmées par l'examen histologique.

Par conséquent sur 18 rats opérés, seuls deux mâles et trois femelles réellement surrénalectomisés ont pu résister à trois semaines d'inanition protéique, alors qu'un régime identique a été bien supporté dans les mêmes délais par la totalité des 16 rats non opérés.

b) Poids somatique - La chute de poids est assez semblable chez les rats carencés intacts qu'il s'agisse de mâles ou de femelles, de rats recevant de l'eau ou de la boisson salée.

On ne note non plus aucun écart significatif pour les rats surrénalectomisés survivants.

c) Modifications hématologiques -

α) Hémoglobine et hématocrite (Tableau X) -

Par suite de la courte durée de la carence, l'hémoglobine et l'hématocrite ne diminuent que faiblement chez les rats intacts. Les rats surrénalectomisés n'accusent même pas la moindre chute de l'hémoglobine, tout en présentant une baisse de l'hématocrite, égale ou même supérieure à celle des rats non opérés.

β) Leucocytes -

Rats non opérés - On est frappé par le fait que

Tableau X

Evolution de l'hémoglobine ($g \pm E_s$) et de l'hématocrite ($p. 100 \pm E_s$) chez des rats intacts et chez des surrénalectomisés soumis à l'inanition protéique pendant 21 jours. (Etude N° 3).

	Groupe expériment.	Hb (g)		Hématocr. (%)	
		avant	après	avant	après
♂	R. intacts à l'eau	13,2 $\pm 0,8$	12,1 $\pm 0,5$	42,6 ± 2	38 $\pm 2,1$
	R. intacts + NaCl	12,1 $\pm 0,3$	11,5 $\pm 0,1$	40 $\pm 1,7$	36,5 $\pm 0,6$
	Surrénalec- tom.+ NaCl	12,7 10,5	12,1 12,4	39 34	37 35
♀♀	R. intacts à l'eau	13,1 $\pm 0,4$	12,2 $\pm 0,9$	42,2 $\pm 1,5$	39 $\pm 2,5$
	R. intacts + NaCl	12,4 $\pm 0,3$	11,9 $\pm 0,8$	43 $\pm 1,7$	38,8 $\pm 1,7$
	Surrénalec- tom.+ NaCl	10,4 $\pm 0,2$	10,8 $\pm 0,5$	37 $\pm 0,9$	32,7 $\pm 2,2$

Effets de la surrénalectomie sur l'évolution des leucocytes (taux moyens $\pm$ Es)
en régime privé de protéines (régime pauvre en potassium et enrichi en acide panthothé-
nique). (Etude N° 3).

Groupe expérim.	Nom- bre de rats	Neutrophiles (p.mm ³)			Lymphocytes (p.mm ³)			Eosinophiles (p.mm ³)		
		avant le rég.	après 21 jours	Diffé- rence	avant le rég.	après 21 jours	Diffé- rence	avant le rég.	après 21 jours	Diffé- rence
♂ intacts (+ eau)	4	2430 $\pm$ 445	1330 $\pm$ 270	-1100 $\pm$ 370	9190 $\pm$ 1660	10910 $\pm$ 1550	+1720 $\pm$ 660	445 $\pm$ 140	450 $\pm$ 200	+ 5 $\pm$ 125
♂ intacts (+ NaCl)	4	3190 $\pm$ 400	1540 $\pm$ 370	-1650 $\pm$ 500	9140 $\pm$ 1750	9570 $\pm$ 1480	+ 430 $\pm$ 780	560 $\pm$ 345	140 $\pm$ 80	- 420 $\pm$ 290
♂ surré- nalect. (- NaCl)	2 ^(x) (10 au départ)	(3690 4500)	2170 2300	-1520 -2200	(10100 13300)	15900 20700	+5800 +7400	{ 240 480	240 320	0 - 160
♀ intacts (+ eau)	4	2930 $\pm$ 1100	1610 $\pm$ 300	-1320 $\pm$ 1180	11190 $\pm$ 960	11670 $\pm$ 1700	+ 480 $\pm$ 1150	550 $\pm$ 175	290 $\pm$ 200	- 260 $\pm$ 110
♀ intacts (+ NaCl)	4	2790 $\pm$ 470	1520 $\pm$ 210	-1270 $\pm$ 680	12080 $\pm$ 1400	15360 $\pm$ 2900	+3280 $\pm$ 2350	650 $\pm$ 210	390 $\pm$ 150	- 260 $\pm$ 260
♀ surré- nal. (+ NaCl)	3 ^(x) (8 au départ)	(4200 1750 2990)	610 1700 1470	-3590 - 50 -1520	4290 5400 5320	6310 11560 13080	+2020 +6160 +7760	590 670 930	360 370 230	- 230 - 300 - 700

(x) Les chiffres de début ne concernent que les rats qui ont survécu et ont pu être examinés à la fin de l'expérience.

tous les rats intacts accusent une chute importante des taux de leurs neutrophiles (Tableau XI), alors que les chiffres moyens de leurs lymphocytes (Tableau XII) demeurent inchangés ou augmentent même légèrement malgré la carence, phénomène qui s'explique peut-être par la richesse du régime en acide pantothénique puisqu'on sait que la carence en cette vitamine provoque de la lymphocytopénie (DEAN et Mc KIBBIN (44)).

Les éosinophiles (Tableau XIII) accusent une chute plus ou moins importante de leurs taux chez la plupart des femelles et chez ceux des mâles qui reçoivent de la boisson salée, alors que les mâles à l'eau de robinet conservent leur éosinophilie initiale.

Rats surrénalectomisés - La chute des neutrophiles est assez proche de celle observée chez les rats intacts. En revanche on remarque une stimulation très nette de la lymphopoïèse.

En effet, aussi bien chacun des deux rats surrénalectomisés mâles que les trois rats surrénalectomisés femelles accusent une augmentation de leur lymphocytose qui est très supérieure à la moyenne des augmentations observées chez les rats intacts des deux sexes dans les groupes à l'eau ou à la boisson salée.

- A l'opposé de ce qu'on vient de voir pour les lymphocytes, on ne peut affirmer que la surrénalectomie exerce une influence sur l'évolution des éosinophiles pendant l'ina-nition protéique : des deux rats opérés mâles, l'un n'a pas modifié ses taux des éosinophiles mais l'autre a présenté une chute modérée de ces taux. Dans le sexe femelle la différence entre les chiffres des éosinophiles avant et après la carence, est même plus importante chez les surrénalectomisés que chez les rats non opérés.

Tableau XII

Effets de la surrénalectomie sur l'évolution des leucocytes en régime à 2 p.100 de caséine. (Etude N° 4).

Groupe expér.	Nombre de rats	Neutrophiles (p. mm ³)			Lymphocytes (p. mm ³)			Eosinophiles (p. mm ³)		
		avant 1 ^{er} rég.	après 35 jours	Différ.	avant 1 ^{er} rég.	après 35 jours	Différ.	avant 1 ^{er} rég.	après 35 jours	Différ.
♂ intacts (+ eau)	4	3340 + 960	1270 + 260	-2070 + 880	12520 + 1600	9790 + 2800	-2730 + 2370	260 + 110	60 + 22	- 200 + 90
♂ surrénalect. (+NaCl)	1 ^(x) (9 au départ)	4230	2140	-2090	9140	9640	+ 500	210	80	- 130
♀ intacts (+ eau)	2	(1530 (1570	1310 950	- 220 - 620	(12280 (7840	11600 7600	- 680 - 240	(210 (280	70 160	- 140 - 120
♀ surrénalect. (+NaCl)	1 ^(x) (4 au départ)	3710	1260	-2450	9800	16700	+6900	760	20	- 740

(x) Les chiffres de début ne concernent que les rats qui ont survécu et ont pu être examinés à la fin de l'expérience.

Effets de la surrénalectomie seule ou associée à la castration sur l'évolution des leucocytes en régime contenant 4 p.100 de caséine. (Etude N° 5).

Groupe expér.	Nombre de rats	Neutrophiles (p. mm ³)			Lymphocytes (p. mm ³)			Eosinophiles (p. mm ³)		
		avant le rég.	après 35 jours	Différ.	avant le rég.	après 35 jours	Différ.	avant le rég.	après 35 jours	Différ.
♂ intacts (+ eau)	3	(1880 (1870 (2810	2030 3080 4260	+ 150 + 1210 + 1450	12430 18510 18360	9150 17260 15830	-3280 -1250 -2530	170 170 310	170 280 120	0 + 110 - 190
♂ surrénalect. (+NaCl)	5 (8 au départ)	2060	1800	- 260 + 590	15810	14280	-1530 +2850	1060	460	- 600 + 470
♂ surrénalect. et castrés (+NaCl)	3 (7 au départ)	(3060 (3890 (3520	1560 2750 2790	- 1500 - 640 - 730	14580 10000 13900	12450 10450 22100	-2130 + 450 +8200	360 1130 240	160 520 220	- 200 - 610 - 20
♀ intactes (+ eau)	3	(1690 (2260 (3700	2260 1700 2780	+ 370 - 560 - 920	13090 34970 9730	8810 24710 8600	-4280 -10260 -1130	730 240 170	180 2090 160	- 550 +1850 - 10
♀ surrénalect. (+NaCl)	2 (9 au départ)	2100 6650	2120 6220	+ 20 - 430	5880 12510	13690 22500	+7810 +9990	540 380	230 480	- 310 + 100
♀ surrénalect. et castrées (+NaCl)	3 (10 au départ)	(4900 (2890 (4370	10300 1030 3810	+ 5400 - 1860 - 560	20120 10590 13870	10420 19360 10140	-9700 +8770 -3730	1420 160 630	80 140 560	-1340 - 20 - 70

d) Poids relatifs terminaux des organes lymphoïdes (Tableau XIV)

Rats intacts - Les organes lymphoïdes sont en général assez peu différents chez les rats à la boisson salée et chez ceux qui reçoivent de l'eau de robinet. Seuls les poids des thymus accusent des écarts notables d'un groupe à l'autre. Cependant ces écarts sont de sens opposé chez les mâles et chez les femelles et par conséquent difficiles à interpréter.

Dans l'ensemble, les organes lymphoïdes (surtout le thymus) sont plus petits chez les rats carencés que chez les rats intacts de même âge, maintenus à 18 p.100 de caséine, rats qui ont été étudiés dans l'expérience complémentaire.

Rats surrénalectomisés - Chez les deux mâles survivants on note comme unique particularité l'hypertrophie modérée du thymus par rapport aux mâles non opérés recevant de la boisson salée.

Chez les trois femelles surrénalectomisées, ce sont surtout les ganglions mais aussi le thymus qui sont plus volumineux que chez les témoins.

Dans l'ensemble, l'ablation des surrénales tend à réduire l'atrophie des organes lymphoïdes provoquée par l'inanition protéique mais cet effet protecteur ne s'exerce que d'une façon inconstante, incomplète et inégale à l'égard des divers organes, favorisant plus souvent le thymus que les ganglions et n'intéressant pas en général la rate.

B)- Expérience complémentaire (N° 3 bis) ^(x) -

- Plan et technique expérimentale

On cherche à élucider le problème de l'extrême mortalité observée au cours de l'inanition protéique chez les rats surrénalectomisés. On cherche surtout à connaître le rôle éventuel joué par un déséquilibre hydrominéral consécutif à la carence en protéines et par conséquent la possibilité

^(x) Les résultats de cette étude complémentaire doivent être considérés comme provisoires, dans l'attente des résultats des expériences qui sont actuellement en cours sur un plus grand nombre d'animaux, expériences qui comportent également des examens hématologiques.

Tableau XIV

- 69bis -

Effets de la surrénalectomie sur les poids relatifs des organes lymphoïdes (en mg. p.100. de poids somatique, $\pm$ Es).-(Etudes N° 3, 4 et 5).

I.- REGIME SANS PROTEINES (et pauvre en potassium mais enrichi en acide pantothenique).

Groupe expérim.	Nombre de rats	Rate	Thymus	Gan-glions
intacts (+ eau)	4	238 ± 33	108 ± 14	59 ± 4
intacts (+ NaCl)	4	250 ± 36	69 ± 11	72 ± 7
surréna-lect. (+NaCl)	2	(290 276)	(138 89)	73 91

Groupe expérim.	Nombre de rats	Rate	Thymus	Gan-glions
♀ intacts (+ eau)	4	279 ± 32	92 ± 13	55 ± 7
♀ intacts (+ NaCl)	4	294 ± 15	117 ± 7	62 ± 10
♀ surréna-lect. (+ NaCl)	3	(197 213 352)	120 169 149	89 99 89
♀ surréna-lect. + DOCA (+NaCl)	3	(264 230 188)	169 194 142	114 104 116

II.- REGIME à 2 p.100 de CASEINE -

intacts (+ eau)	4	270 ± 18	58 ± 3	92 ± 17
surréna-lect. (+NaCl)	1	327	153	78

♀ intacts (+ eau)	2	312 238	70 63	77 38
♀ surréna-lect. (+NaCl)	1	348	187	88

III.- REGIME à 4 p.100 de CASEINE -

intacts (+ eau)	3	(290 311 296)	132 121 98	47 50 89
surréna-lect. (+NaCl)	5	373 ± 22	145 ± 18	90 ± 5
surréna-lect. et castrés	3	(357 286 312)	202 200 233	89 96 114

♀ intacts (+ eau)	3	(302 498 269)	158 123 134	60 79 86
♀ surréna-lect. (+NaCl)	2	(332 405)	230 244	236 136
♀ surréna-lect. et castrées	3	(414 252 402)	185 210 265	119 72 123

IV.- REGIME à 18 p.100 de CASEINE (pauvre en potassium mais enrichi en acide pantothenique).

-	-	-	-	-
surréna-lect. (+NaCl)	3	(421 442 416)	173 408 318	57 110 81

♀ intacts (+NaCl)	3	(371 293 573)	354 305 211	100 74 125
♀ surréna-lect. (+NaCl)	3	(336 499 548)	268 377 348	80 82 78

de protection par la désoxycorticostérone (DOCA); d'autre part, à vérifier que la mortalité est bien due à la privation de protéines et non à un trouble post-opératoire, indépendant de l'alimentation.

C'est pourquoi cette expérience qui porte sur des rats apparentés à ceux de l'expérience principale et de même âge que ces derniers, comprend trois groupes d'animaux : 1er groupe - 5 rats (tous femelles) surrénalectomisés, soumis à un régime sans protéines, avec boisson salée et recevant des injections quotidiennes de 1 mg de DOCA; 2ème groupe - 6 rats (3 ♂ et 3 ♀) également surrénalectomisés, mais maintenus à un régime à 18 p.100 de caséine, avec boisson salée. Ce régime est aussi pauvre en potassium et aussi riche en pantothénate de calcium que le régime carentiel; 3ème groupe - trois rats (femelles) non opérés, recevant le même régime à 18 p.100 de caséine, également avec boisson salée. Ce dernier groupe est un groupe de référence et ne sert que pour l'obtention des poids des organes lymphoïdes normaux.

Dans cette expérience complémentaire, on se contente de peser les organes après 21 jours, sans faire d'examens de sang.

Résultats -

a) Mortalité et évolution du poids somatique -

- Parmi les 5 femelles surrénalectomisées soumises à l'inanition protéique et recevant des injections de DOCA, on ne note que deux décès (après 4 et 15 jours de régime) proportion (40%) qui - dans la mesure où l'on peut se prononcer d'après ce petit nombre d'animaux - semble inférieure à celle

observée chez les femelles surrénalectomisées non traitées à la DOCA (5 décès sur 8 rats = 62 %).

La chute de poids est pratiquement la même dans les deux groupes précédents.

- Chez les rats sans surrénales des deux sexes recevant un régime à 18 p.100 de caséine, on n'observe aucun décès.

L'augmentation de poids est identique à celle constatée chez les rats intacts soumis au même régime.

b) Poids des organes lymphoïdes (Tableau XIV) -

- Chez les rates surrénalectomisées, carencées recevant de la DOCA, la rate et le thymus sont à peu près de même poids que chez les femelles opérées, sans hormone, mais les ganglions du premier groupe sont plus volumineux.

- Les femelles non opérées maintenues à 18 p.100 de caséine ont des organes lymphoïdes plus volumineux (surtout les thymus) que les rates carencées, même celles qui ont été surrénalectomisées.

-- Enfin, on remarque avec quelque surprise que les rates privées de leurs surrénales et recevant le régime à 18 p. 100 de caséine, caractérisé comme nous l'avons dit plus haut par sa pauvreté en potassium et par sa richesse en acide pantothénique, ne présentent par rapport aux rates non opérées, maintenues au même régime, aucune modification significative des organes lymphoïdes.

En résumé, les résultats des études expérimentales N° 3 et 3 bis, sont les suivants : l'ablation des surrénales rend dans la grande majorité des cas impossible le maintien des rats à un régime privé de protéines même si ce dernier est appauvri en potassium et enrichi en acide pantothénique.

Chez les quelques rats surrénalectomisés qui ont résisté au régime jusqu'à la fin de l'expérience, on constate

les particularités hématologiques suivantes : la chute de l'hémoglobine due à la carence n'est pas aggravée par l'opération ; en revanche il se produit une augmentation des taux lymphocytaires qui peut s'accompagner d'une hypertrophie du thymus et plus accessoirement des ganglions et de la rate. Ni la réduction du nombre des neutrophiles, ni celle des éosinophiles ne sont influencées par la surrénalectomie.

Les injections de DOCA augmentent l'hypertrophie ganglionnaire des rats surrénalectomisés carencés et semblent réduire la mortalité de ces animaux.

Cette mortalité est entièrement supprimée par un régime contenant 18 p.100 de caséine.

2) Effets de la surrénalectomie en régime à 2 p.100 de caséine. (Etude expérimentale N° 4) -

- Plan et technique expérimentale -

Le régime est administré à 6 rats intacts (4 ♂ et 2 ♀), à 13 rats surrénalectomisés (9 ♂ et 4 ♀) et à 7 rats à la fois castrés et surrénalectomisés (5 ♂ et 2 ♀). L'introduction de ce dernier groupe vise à éliminer une action supplétive éventuelle des gonades et celle de surrénales aberrantes intra-gonadiques, fréquentes chez le Rat (104).

Tous ces rats (de 130 à 160 g) sont pris dans des familles apparentées à celles des deux expériences précédentes. Comme dans ces dernières, c'est une semaine après l'opération que les animaux sont mis au régime carencé. Il dure 35 jours.

Ce régime ne comporte plus aucune surcharge en pantothénate de calcium ni réduction en potassium mais est identique à celui de l'expérience N° 2 (+ vitamine B₁₂).

Alors que les rats intacts reçoivent tous de l'eau

de robinet, les rats surrénalectomisés ont pour boisson une solution de NaCl à 1 p. 100.

On procède aux mêmes examens du sang et des organes que dans l'expérience 3.

Résultats -

a) Mortalité - Alors que les rats intacts sont tous en vie après 35 jours de régime, les rats surrénalectomisés accusent une mortalité aussi importante qu'en régime sans protéines :

Parmi les surrénalectomisés non castrés on note 7 décès sur 9 chez les mâles (après 7 à 20 jours de régime) ; chez l'un des deux survivants la résistance au régime s'expliquait par la présence de restes surrénaliens. Chez les femelles il y a deux décès sur 4 (après 6 et 7 jours) avec résidu surrénalien chez l'une des deux survivantes.

Parmi les surrénalectomisés-castrés : tous les 5 mâles sont morts après 7 à 22 jours. Sur les deux femelles l'une a survécu mais elle a dû être éliminée à cause de la découverte de restes surrénaliens.

Ainsi, il n'est resté en vie que deux rats réellement surrénalectomisés, un mâle et une femelle et pas un seul des rats à la fois surrénalectomisés et castrés.

b) Poids somatique - La chute de poids des deux rats opérés (de 173 g à 113 g pour le mâle, de 195 g à 91 g pour la femelle) dépasse celle des rats intacts (poids moyens de 161 g au début et de 117 g à la fin du régime chez les mâles intacts; poids initiaux de 142 g et de 132 g et poids terminaux de 106 et de 98 g chez les deux femelles intactes).

c) Modifications hématologiques (Tableau XII) -

- Ni chez les rats intacts, ni chez les deux surrénalectomisés survivants, on ne décèle la moindre modification de l'hémoglobine ou de l'hématocrite, la durée de l'expérience ayant été trop brève pour ce régime.

- En revanche la neutropénie est en général très nette et il s'ébauche également une action nocive du régime carencé à l'égard des lymphocytes, ceci peut-être parce que la lymphopoïèse n'est plus protégée par une surcharge en acide pantothénique, comme elle l'a été dans l'expérience précédente.

- Chez les rats surrénalectomisés, la neutropénie d'origine carentielle est semblable à celle des témoins.

L'effet lymphopoïétique de la surrénalectomie est très net chez la femelle, mais insignifiant chez le mâle.

La réduction de la teneur du sang en éosinophiles est très importante chez tous les rats intacts, mais comme dans l'expérience N° 3, les rats surrénalectomisés ne sont nullement protégés contre cette éosinopénie.

d) Poids relatifs des organes lymphoïdes (Tableau XIV) -

Le thymus et la rate sont plus volumineux chez les deux rats surrénalectomisés que chez les rats carencés intacts.

En résumé, on obtient avec le régime à 2 p. 100 de caséine, des résultats assez analogues à ceux notés à propos de l'inanition protéique. Dans l'un comme dans l'autre des deux régimes, la surrénalectomie est presque toujours fatale sur les animaux, surtout si elle est complétée par celle des gonades.

Chez les rats surrénalectomisés qui ont résisté à la carence, on observe comme dans l'expérience précédente une certaine stimulation ou du moins une protection de la lymphopoïèse plus ou moins touchée par la carence, alors qu'on ne décèle aucun effet sur les éosinophiles.

3) Effets de la surrénalectomie en régime à 4 p.100 de caséine (Etude expérimentale N° 5) -

- Plan et technique expérimentale -

On soumet à un régime comportant 4 p.100 de caséine (et par ailleurs identique au régime de l'étude N° 4) pendant 35 jours : 6 rats intacts (3 ♂ et 3 ♀), 17 rats surrénalectomisés^(x) (8 ♂ et 9 ♀) et 17 rats surrénalectomisés-castrés^(x) (7 ♂ et 10 ♀). Les deux derniers groupes reçoivent une solution de NaCl à 1p.100 en guise d'eau de boisson.

On pratique sur tous les animaux les mêmes examens que dans les études N°s 3 et 4.

Résultats -

a) Mortalité des rats surrenalectomisés - Elle est bien moindre qu'avec les régimes carentiels précédents.

Ainsi après 35 jours on compte encore 5 survivants parmi les 8 mâles surrénalectomisés, mais seulement deux parmi les 9 femelles.

Comme avec le régime à 2 p.100 de caséine, l'orchidectomie augmente la mortalité des rats surrénalectomisés : sur 7 rats il n'y a que 3 survivants après 35 jours et l'un d'eux succombe spontanément le 36ème jour, jour où il devait être sacrifié.

b) Poids somatique - Alors que chez les rats intacts la chute de poids est relativement modeste (de 10 g à 16 g chez les mâles, de 0 à 19 g chez les femelles) , elle atteint des proportions notables chez les rats surrénalectomisés (38 g $\pm$ 10 chez les mâles; 39 g et 28 g chez les deux femelles) et chez les surrénalectomisés castrés (de 29 g à 64 g chez les mâles; de 34 à 43 g chez les femelles). Ce résultat se superpose donc à ce qui a été observé avec le régime à 2 p.100 de caséine.

^(x) Ce nombre ne comprend que les rats qui, à la vérification se sont montrés dépourvus de tout résidu surrénalien.

c) Modifications hématologiques (Tableau XIII) -

Etant donné le caractère incomplet de la carence protéique, la durée de l'expérience est loin d'être suffisante pour déterminer même chez les rats intacts des variations notables de la composition cellulaire du sang.

Or, comme dans nos expériences N^{os} 3 et 4, nous ne pouvions pas prolonger la durée du régime pour ne pas perdre la totalité des rats surrénalectomisés.

C'est cette impossibilité de concilier les deux postulats contradictoires - carence assez longue pour obtenir des lésions sanguines, carence suffisamment brève pour faire survivre des rats privés de surrénales - qui une fois de plus, a fait échouer nos investigations hématologiques.

Néanmoins, le fait que nous avons pu, cette fois-ci garder en vie plusieurs rats surrénalectomisés jusqu'à la fin de l'expérience, nous a permis de vérifier et de compléter certains résultats des deux expériences précédentes.

1° - l'activation sous l'effet de la surrénalectomie de la lymphopoïèse et le remplacement fréquent de la chute des taux lymphocytaires due à la carence, par l'augmentation de ces taux.

Ce résultat a été observé d'une part chez les deux femelles surrénalectomisées qui ont survécu, d'autre part chez deux mâles surrénalectomisés et castrés, alors qu'il a fait défaut chez les mâles surrénalectomisés ayant conservé leurs gonades. La présence des testicules semble avoir neutralisé les conséquences de la surrénalectomie.

2° - Bien qu'on ne puisse pas établir de comparaisons valables avec les rats intacts qui eux-mêmes, n'ont présenté avec ce régime, aucune éosinopénie carentielle, on est frappé néanmoins par la fréquence d'une réduction du nombre des

éosinophiles chez les rats surrénalectomisés castrés ou non castrés.

d) Poids relatifs des organes lymphoïdes (Tableau XIV) -

Ici les résultats sont tout à fait univoques et en général plus nets qu'avec les deux régimes précédents.

Chez les mâles, la surrénalectomie augmente considérablement les poids de la rate et du thymus et d'une façon presque constante, également le poids des ganglions.

L'ablation des testicules amplifie encore l'action de la surrénalectomie sur le thymus, moins nettement son action sur les ganglions et pas du tout celle sur la rate.

Chez les femelles surrénalectomisées, l'hypertrophie du thymus et des ganglions (mais non celle de la rate) semble (à en juger d'après les 2 femelles survivantes) beaucoup plus importante que celle qui est observée chez les mâles.

Sous l'effet de l'ovariectomie on note surtout une réduction de l'hypertrophie ganglionnaire provoquée par la surrénalectomie.

Dans l'ensemble l'orchidectomie tend à amplifier et au contraire l'ovariectomie à réduire les effets de la surrénalectomie sur les ganglions et aussi sur le thymus. L'influence des gonadectomies sur la rate est moins nette.

Discussion des résultats des études

N^{os} 3, 4 et 5

Comme nous l'avons déjà dit dans l'introduction, le fait qu'une carence protéique avancée s'accompagne d'une hypertrophie relative des surrénales avec hyperplasie de la corticale, suggère l'hypothèse que la lympho-et l'éosinopénie sanguines ainsi que l'involution des organes lymphoïdes, constatées à la suite d'une telle carence, pourraient être la conséquence d'une hyperactivité corticotrope de l'hypophyse et d'une hypersécrétion de 11-oxystéroïdes.

Dans une telle éventualité la surrénalectomie devrait supprimer ces divers effets. Et de fait WHITE et DOUGHERTY (119) ont remarqué chez des souris complètement inanitiées pendant 48 heures, que l'atrophie lymphoïde qui est déjà très nette après ce bref délai, ne se produit pas si les animaux ont été privés de leurs surrénales.

Les conclusions de nos expériences sont un peu moins affirmatives.

Certes, le thymus et souvent aussi la rate et les ganglions de nos rats carencés surrénalectomisés étaient plus volumineux que ceux des rats carencés non opérés. Il n'en reste pas moins que ces organes (surtout le thymus et la rate) présentaient une certaine atrophie d'origine carentielle même chez les rats surrénalectomisés comme nous l'a montré la comparaison avec les témoins à 18 p. 100 de caséine.

En outre l'absence de surrénales n'a pas empêché non plus l'installation chez les rats carencés d'une éosinopénie parfois très importante.

C'est surtout sur les lymphocytes circulants que la surrénalectomie a exercé une action favorable chez les rats carencés, et chez certains animaux elle a même fait monter le taux de ces cellules au-dessus de la normale.

Le fait que chez les rats surrénalectomisés la carence en protéines peut s'accompagner d'une augmentation importante du nombre des lymphocytes alors que chez les rats intacts une telle carence tend au contraire à réduire ce nombre, correspond aux résultats de DOUGHERTY et KUMAGAI (45). Ces auteurs observent chez des souris surrénalectomisées soumises au "stress" du jeûne complet ou d'une injection d'histamine non pas une chute mais au contraire une augmentation des taux lymphocytaires, donc une véritable inversion de la réaction d'alarme.

N'ayant pas établi de comparaisons dans nos expériences entre l'évolution de la lymphocytose chez des rats surrénalectomisés carencés et non carencés, nous ignorons jusqu'à quel point l'augmentation de la lymphocytose chez les premiers a été une conséquence du "stress" de la carence ou un effet de la surrénalectomie à elle seule.

Peut-on du moins conclure de nos résultats que la lymphocytopénie de la carence protéique avancée résulte d'une hyper-activité des cortico-surrénales ?

A priori, le fait que l'administration de cortisone (voir plus loin) et le régime carencé ont des effets semblables sur la lymphopoïèse; que les conséquences de la surrénalectomie s'opposent à celles de la carence, ne conduirait pas fatalement à établir un lien de causalité entre la carence et l'activité surrénalienne, s'il n'y avait pas deux notions supplémentaires : 1° l'existence d'une hyperplasie cortico-surrénalienne au cours de la carence; 2° la découverte de l'extrême mortalité des rats surrénalectomisés au cours de régimes sans protéines ou très pauvres en protéines.

Ce dernier fait semble indiquer que les animaux ont un plus grand besoin de leurs surrénales en régime carencé où ils ne peuvent pas se passer de ces glandes, qu'en régime normal où ils peuvent vivre sans surrénales. Il est donc probable que ces glandes sont non pas inhibées (comme le sont par exemple la thyroïde ou les gonades) mais au contraire activées par la carence.

On peut même se demander si les quelques rats surrénalectomisés qui ont survécu malgré un régime sans protéines, n'ont résisté à ce dernier que parce qu'ils étaient porteurs de quelque tissu surrénalien aberrant qui nous a échappé ; cela expliquerait aussi le caractère relativement modeste

des perturbations sanguines et tissulaires observées chez ces animaux à la fin des expériences. D'ailleurs n'est-il pas remarquable que les rats qui ont été à la fois castrés et surrenalectomisés ont succombé tous sans exception avec un régime à 2 p. 100 de caséine, et en grande majorité, même avec un régime à 4 p. 100 de caséine?

TROISIEME PARTIE

Influence de l'administration de certaines hormones sur l'évolution des altérations sanguines d'origine carentielle (Etude expérimentale N° 6)

Cette étude a été conçue comme devant servir de contre-partie aux expériences précédentes (Nos 1, 2, 3 et 4), expériences qui ont porté sur les modifications de l'anémie et de la leucopénie d'origine protéoprive sous l'effet de l'ablation de certaines glandes endocrines (thyroïde, testicules, surrénales).

Les hormones étudiées ici ont été la testostérone, la thyroxine et la cortisone.

Plan et technique expérimentale -

48 rats mâles apparentés entre eux, de 120 à 160 g, sont répartis en 6 groupes superposables quant à l'âge, la provenance familiale et le poids moyen des animaux.

Les 5 premiers groupes sont mis à un régime d'inanition protéique, régime qui est identique à celui de l'étude N° 2, à ceci près qu'il contient également de la vitamine B₁₂ (6 microgr. par 100 g d'aliment sec) :

Le groupe I (10 rats) ne reçoit aucune hormone ; le groupe II (8 rats) est injecté deux fois par semaine avec 0,1 cm³ d'une solution huileuse de propionate de testostérone (P.T.)

correspondant à 2,5 mg d'hormone; le groupe III (9 rats) reçoit chaque jour une injection de 0,125 cm³ d'une solution physiologique de thyroxine (Roche) correspondant à 10 microgrammes d'hormone; le groupe IV (8 rats) reçoit tous les jours per os (à l'aide d'une pipette jaugée) 0,15 cm³ d'une solution d'acétate de cortisone (Merck), édulcorée par du sirop de sucre, la dose journalière correspondant à 1 mg d'hormone; les rats du groupe V (8 rats) reçoivent simultanément les trois hormones dans les mêmes conditions que les groupes précédents.

Le groupe VI (5 rats), servant de témoin normal, est mis à un régime synthétique comportant 18 p.100 decaséine et autant de moins de saccharose, mais par ailleurs identique au régime sans protéines.

L'ingestion alimentaire est déterminée chaque jour dans les 4 premiers groupes et les animaux sont pesés tous les 5 jours.

Les rats sont tués à l'éther après 35 jours de régime et on pèse divers organes et la carcasse.

Le premier et le dernier jours du régime on fait un examen hématologique, l'hémoglobine étant mesurée à la fois à l'appareil de Sahli et à l'électrophotomètre.

Résultats -

1) Mortalité dans les 5 groupes carencés -

La mortalité est nulle ou faible parmi les rats non traités ou ceux qui ne reçoivent qu'une seule hormone : pas de décès dans les groupes I, II et IV, deux décès seulement parmi les 9 rats du groupe III (thyroxine).

En revanche la mortalité est élevée (4 décès sur 8 rats) dans le groupe V qui reçoit les trois hormones réunies, comme s'il y avait cumul des actions nocives de chacune de ces hormones.

2) Action des hormones sur le poids et sur l'ingestion alimentaire des animaux -

Chacune des hormones essayées tend à accentuer la chute du poids corporel; l'effet nocif est surtout net avec la cortisone et avec les trois hormones réunies (Tableau XV).

En suivant l'évolution pondérale de 5 jours en 5 jours, on constate en outre que, malgré son pouvoir protido-anabolisant, observé d'une façon seulement temporaire, il est vrai - dans les régimes contenant des protéines (15), le propionate de testostérone n'exerce aucune protection même transitoire à l'égard de l'amaigrissement des animaux carencés.

L'appétit des rats n'est pas non plus favorisé par les hormones : la quantité totale d'aliment ingérée en 35 jours est en moyenne de 363 g par rat dans le groupe I, de 341 g dans le groupe II, de 337 g dans le groupe III et de 354 g dans le groupe IV.

3) Effets hématologiques des hormones -

1.- Action sur les taux érythrocytaires, l'hémoglobine^(x) et l'hématocrite -

a) Chez les rats non traités l'anémie n'est que

^(x) Les valeurs obtenues avec l'appareil de Sahli et avec l'électrophotomètre n'ont pas été toujours superposables. Etant donné que, en cas de désaccord, les premières étaient plus conformes aux résultats des numérations érythrocytaires et de l'hématocrite que les chiffres de l'électrophotomètre, seules les valeurs obtenues par la méthode de Sahli ont été indiquées dans le tableau XVII.

Rappelons que pour chaque rat les déterminations ont été réalisées avec deux appareils de Sahli sur deux prélèvements de sang, faits l'un après l'autre.

Tableau XV

Evolution du poids somatique ($g \pm E_s$) chez des rats privés de protéines non traités ou recevant des hormones et chez des rats témoins maintenus à un régime à 18 p.100 de protéines. (Etude N° 6).

Groupe	Régime	Hormone	Nombre de rats	Poids (g)		Différences moyennes du poids (en%)
				avant	après	
(I)	Sans protéines	Aucune	10	134,9 $\pm 2,3$	86,6 $\pm 2,3$	- 35,8
(II)	"	Testostér. (propion)	8	137,4 $\pm 3,0$	86,5 $\pm 2,5$	- 37,1
(III)	"	Thyroxine	7	137,9 $\pm 5,7$	85,1 $\pm 4,1$	- 38,3
(IV)	"	Cortisone	8	141,0 $\pm 4,9$	86,0 $\pm 5,0$	- 39,0
(V)	"	les 3 hormones	4	146,2 $\pm 8,4$	88,1 $\pm 6,7$	- 39,8
(VI)	18p.100 de caseïne	Aucune	5	129,6 $\pm 3,3$	191,6 $\pm 12,2$	+ 47,8

très peu prononcée à cause de la durée relativement brève de la carence protéique. Chez la plupart des rats du groupe I on ne décèle qu'une chute modérée de l'hémoglobine^(x) et de l'hématocrite, les taux érythrocytaires demeurant le plus souvent inchangés (Tableaux XVI et XVII).

Néanmoins, pendant la même période expérimentale, les rats provenant des mêmes familles qui sont maintenus à un régime à 18 p. 100 de caséine (Gr. VI) accusent par suite de leur croissance une augmentation notable de l'érythropoïèse; aussi l'anémie existant chez les rats carencés est-elle en réalité bien plus importante qu'elle ne le paraît, cela même en ce qui concerne les taux érythrocytaires.

La constatation que l'inanition protéique diminue surtout l'hémoglobine et l'hématocrite ne fait que confirmer le caractère hypochrome et microcytique de l'anémie.

b) L'action des hormones est quelquefois difficile à apprécier à cause de l'inégalité des valeurs moyennes au début de l'expérience dans les divers groupes, (ceci surtout pour l'hématocrite).

Néanmoins plusieurs indications intéressantes méritent d'être retenues :

- En premier lieu, on remarque que le propionate de testostérone s'oppose, cela au moins chez la majorité des rats injectés, à la chute des taux des érythrocytes et de l'hémoglobine, tout en ne modifiant pas apparemment l'évolution de l'hématocrite.

- On constate ensuite que dans le groupe à la thyroxine les taux terminaux des érythrocytes et de l'hémoglobine sont chez la plupart des rats plus élevés que chez les rats non traités.

- La cortisone accentue légèrement - et d'une fa-

(x)

Voir note p. 83.

Evolution des taux érythrocytaires, de l'hématocrite et du volume moyen des érythrocytes chez des rats privés de protéines recevant des hormones et chez des rats témoins, les uns carencés, les autres maintenus à un régime équilibré comportant 18p.100 de caséine. (Moyennes $\pm$ Es).-- (Etude N° 6).

Groupe	Régime	Hormone	Erythrocyt. ($\times 10^6$)			Hématocrite (%)			VME (μ^3) (x)		
			Début	Fin	Différ. moy.	Début	Fin	Différ. moy.	Début	Fin	Différ. moy.
I	Sans protéines	Aucune	6,69 $\pm 0,15$	6,55 $\pm 0,20$	- 0,14 $\pm 0,27$	38,7 $\pm 1,4$	34,0 $\pm 0,8$	- 4,7 $\pm 1,8$	64,0	52,1	-18,6
II	"	Testost. (propion.)	6,51 $\pm 0,09$	7,03 $\pm 0,28$	+ 0,52 $\pm 0,70$	42,5 $\pm 0,6$	37,4 $\pm 1,7$	- 5,1 $\pm 1,5$	65,5	53,2	-18,8
III	"	Thyroxine	7,00 $\pm 0,24$	6,98 $\pm 0,16$	- 0,02 $\pm 0,37$	43,2 $\pm 0,9$	36,3 $\pm 1,2$	- 6,4 $\pm 1,8$	62,3	52,7	-15,4
IV	"	Cortisone	7,06 $\pm 0,15$	6,59 $\pm 0,24$	- 0,47 $\pm 0,27$	42,7 $\pm 1,3$	34,0 $\pm 2,0$	- 8,7 $\pm 2,2$	60,3	51,4	-14,8
V	"	Les 3 hormones	6,56 $\pm 0,22$	7,19 $\pm 0,45$	+ 0,63 $\pm 0,67$	39,5 $\pm 2,1$	35,2 $\pm 1,0$	- 4,3 $\pm 1,6$	60,2	49,6	-17,6
VI	18p.100 de caséine	Aucune	6,63 $\pm 0,12$	7,37 $\pm 0,27$	+ 0,74 $\pm 0,23$	42,6 $\pm 0,5$	44,8 $\pm 0,9$	+ 2,2 $\pm 0,6$	64,3	61,0	- 5,1

(x) VME = Volume moyen d'un érythrocyte.

Tableau XVII

Evolution de l'hémoglobine ($g \pm E_s$) chez des rats carencés avec ou sans hormones et chez des rats recevant un régime équilibré. (Etude N° 6).

	Régime	Hormone	Hémoglobine (g p. 100)		
			Début	Fin	Différence
I	Sans protéines	Aucune	12,76 $\pm 0,22$	10,83 $\pm 0,36$	- 1,93 $\pm 0,34$
II	"	Propion. de testostérone	12,50 $\pm 0,22$	11,54 $\pm 0,41$	- 0,96 $\pm 0,49$
III	"	Thyroxine	12,92 $\pm 0,27$	11,47 $\pm 0,35$	- 1,45 $\pm 0,41$
IV	"	Cortisone	12,93 $\pm 0,46$	10,58 $\pm 0,61$	- 2,35 $\pm 0,32$
V	"	les trois hormones	12,75 $\pm 0,63$	10,88 $\pm 0,83$	- 1,87 $\pm 0,69$
VI	18% de caséine	Aucune	12,61 $\pm 0,27$	14,10 $\pm 0,47$	+ 1,49 $\pm 0,59$

çon inconstante, il est vrai, - aussi bien la réduction de l'érythrocytose que la chute de l'hématocrite.

L'administration simultanée des trois hormones augmente souvent les taux des érythrocytes sans influencer l'évolution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

2.- Action sur les leucocytes (Tableau XVIII)

a) Chez les rats non traités (Groupe I) la chute des taux leucocytaires qui est d'ailleurs aussi modérée que l'anémie, porte aussi bien sur les neutrophiles que sur les éosinophiles et les lymphocytes.

b) Effets des hormones

- Le propionate de testostérone n'influence pas l'évolution des neutrophiles, mais - et c'est l'un des résultats statistiquement significatifs de cette étude - il aggrave considérablement la chute des taux lymphocytaires : chute moyenne de - 45 p. 100 contre - 11,6 p. 100 chez les rats non injectés, avec un t de Fisher = 2,82 ($P < 0,05$) entre les taux terminaux des groupes I et II.

En outre l'hormone fait entièrement disparaître les éosinophiles de la circulation.

- La thyroxine, n'a pas d'effets statistiquement significatifs. Néanmoins, la plupart des rats recevant cette hormone, présentent non pas une chute modérée des taux leucocytaires comme les témoins sans hormones, mais ou bien aucun changement ou même une augmentation du nombre des neutrophiles et des lymphocytes. Seule l'éosinopénie protéoprive est plutôt aggravée chez quelques animaux sous l'effet de cette hormone - résultat paradoxal si on le confronte avec l'action stimulante de la thyroxine sur l'éosinopoïèse au cours de la réparation de l'inanition protéique (voir plus loin l'étude expérimentale N° 8).

- L'administration de cortisone est, comme on pou-

Tableau XVIII

Evolution des taux leucocytaires chez des rats privés de protéines recevant des hormones et chez des rats témoins, les uns carencés, les autres maintenus à un régime équilibré. (Taux moyens $\pm E^{\circ}_s$ (Etude N° 6).

Groupe	Régime	Hormone	Neutrophiles		Eosinophiles		Lymphocytes	
			Début	Fin	Début	Fin	Début	Fin
I	Sans protéines	Aucune	2800 ± 575	2040 ± 320	300 ± 130	80 ± 55	11660 (190) ^x ± 1520	10310 (1140) ^x ± 920
II	"	Testostérone (propion.)	2740 ± 490	1910 ± 570	270 ± 100	0	12760 (770) ± 1700	6990 (1200) ± 620
III	"	Thyroxine	2380 ± 400	2820 ± 1050	500 ± 200	20 ± 15	10670 (170) ± 1050	11870 (1370) ± 810
IV	"	Cortisone	3920 ± 725	830 ± 165	1045 ± 280	0	14370 (430) ± 2100	2460 (450) ± 350
V	"	les 3 hormones	3775 ± 920	3770 ± 2350	400 ± 230	0	10540 (520) ± 1800	1040 (160) ± 200
VI	18p.100 de caséine	Aucune	2090 ± 1000	1510 ± 370	155 ± 150	340 ± 70	13590 (600) ± 2000	13580 (650) ± 2800

(x) Entre parenthèses : lymphocytes altérés.

vait s'y attendre, néfaste pour les lymphocytes et pour les éosinophiles; en outre, cette hormone aggrave considérablement la chute des taux des neutrophiles, chute qui dépasse de loin celle observée chez les rats non traités, la différence étant largement significative : chute moyenne de - 78,8 p.100 contre - 27,2 p. 100 dans le groupe I ; rapport critique des moyennes terminales = 3,3 et t de Fisher = 3,22 ($P < 0,01$).

- L'administration simultanée des trois hormones accentue à l'extrême la lymphocytopénie (par conjugaison des actions synergiques de la testostérone et de la cortisone) mais empêche au contraire toute chute du nombre des neutrophiles, cela peut-être parce que l'apport de thyroxine neutralise l'action nocive de la cortisone.

3.- Action sur la moelle osseuse (Tableau XIX) -

L'inanition protéique détermine même chez des rats qui ne sont encore qu'à peine anémiques, une augmentation de l'érythroblastose - surtout normoblastose) médullaire (8,9). C'est pourquoi la moelle des rats non traités du groupe I est plus riche en érythroblastes (autour de 44 p. 100) que celle des rats de même âge, recevant un régime équilibré (environ 33 p.100 comme nous l'a montré l'étude expérimentale N° 2) (Comparer les tableaux VII et XIX).

- Malgré son action modérément favorable sur l'érythrocytose et sur la teneur en hémoglobine, le propionate de testostérone ne modifie pas la réaction érythroblastique de la moelle.

- L'effet de la cortisone est également négligeable.

- En revanche la thyroxine, tout en n'influençant pas la teneur en macroblastes, réduit le pourcentage des normoblastes : $22 \pm 3,8$ dans le groupe III contre $32 \pm 3,8$ dans le groupe I.

Tableau XIX

Myélogrammes après 35 jours d'inanition protéique chez des rats
non traités ou recevant 1'une des trois hormones étudiées. (Moyennes p.100
± E_s). - (Etude N° 6).

Groupe	Régime	Hormone	Myéloc. neutro- philes	Myéloc. éosino- philes	Neutroph. adultes	Eosinoph. adultes	Cell. lympho- ides	Erythroblastes	
								Macrobl.	Normobl.
I	Sans protéines	Aucune	28,4 +3,7	1,0 +0,1	12,4 +0,9	1,0 +0,4	13,0 +1,0	12,5 +1,2	32,0 +3,8
II	"	Testostér. (propion.)	27,0 +3,7	1,0 +0,1	9,2 +3,3	0,5 +0,3	13,4 +1,6	12,5 +1,2	37,0 +3,7
III	"	Thyroxine	26,0 +1,6	2,5 +0,5	18,4 +4,6	2,0 +0,3	16,0 +1,0	13,4 +3,1	22,0 +3,8
IV	"	Cortisone	31,6 +5,9	1,0 +0,1	15,0 +3,5	0,25 +0,24	10,0 +1,6	15,0 +3,6	27,0 +6,9

Bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif (rapport critique ^(x) : 1,85), il milite néanmoins en faveur d'une action anti-anémique de la thyroxine et renforce ainsi l'impression qui se dégage des effets le plus souvent favorables de cette hormone sur les érythrocytes et sur l'hémoglobine.

4)- Action sur les organes (Tableau XX)

On sait que chez les rats carencés tous les organes ne subissent pas une involution proportionnelle à la chute du poids corporel. Comme le montre cette expérience, les premiers organes touchés sont les glandes génitales accessoires et les organes lymphoïdes.

- Les injections de propionate de testostérone accentuent l'involution du thymus et de la rate et aussi celle du foie, mais protègent les reins et déterminent une hypertrophie importante des organes génitaux accessoires.

- La thyroxine exerce, comme effet principal, une action protectrice - inconstante, il est vrai, car statistiquement non significative - à l'égard de la rate et du thymus.

- La cortisone aggrave au contraire, comme la testostérone, l'involution de ces mêmes organes. Cependant, tout en provoquant une chute très importante des taux sanguins des lymphocytes, cette hormone apparaît moins nocive pour les deux organes lymphoïdes que ne l'est la testostérone.

Discussion des résultats

1. Le fait que, la chute de poids provoquée par la carence en protéines n'est pas retardée par le propionate de testostérone semble indiquer que cette hormone ne réduit pas le catabolisme de la masse azotée totale de l'organisme. Cependant, elle modifie entièrement la hiérarchie selon laquelle se dégradent

^(x) On sait que ce rapport doit dépasser au moins 2 pour être significatif.

Poids relatifs des organes (p.100 g de poids somatique, $\pm E_s$), après 30 jours d'inanition protéique ou de régime équilibré. Effets des hormones chez les rats carencés. (Etude n° 6).

1.- Inanition protéique

Groupe	Nombre de rats	Poids (g)		Rate (mg)	Reins (g)	Testic. (g)	Vésic. sémin.	Gl. préput (mg)	Sur-rén. (mg)	Thy-mus (mg)	Thyroïde (mg)	Carcasse (g)
		frais	sec									
I (non suppl.)	10	5,606 $\pm 0,155$	1,675 $\pm 0,060$	440,8 $\pm 27,0$	1,155 $\pm 0,041$	1,645 $\pm 0,058$	57 ± 7	27 ± 5	24 ± 1	26,5 $\pm 2,6$	10,5 $\pm 0,6$	72,9 $\pm 0,5$
II (+testost.)	8	4,947 $\pm 0,135$	1,241 $\pm 0,056$	329 ± 25	1,433 $\pm 0,051$	1,723 $\pm 0,101$	1189 ± 74	114 ± 17	26 ± 1	11 $\pm 0,5$	11,4 $\pm 1,0$	71,9 $\pm 0,2$
III (+thyrox.)	7	5,568 $\pm 0,163$	1,427 $\pm 0,088$	500 ± 49	1,216 $\pm 0,057$	1,187 $\pm 0,182$	66 ± 13	39 ± 4	23,6 $\pm 0,1$	31 ± 4	12,3 $\pm 0,8$	74,2 $\pm 0,6$
IV (+cortis.)	8	5,119 $\pm 0,325$	1,344 $\pm 0,057$	369 ± 19	1,111 $\pm 0,044$	1,638 $\pm 0,097$	83 ± 10	32 ± 8	21 ± 1	18,2 $\pm 1,4$	13,1 $\pm 1,6$	73,5 $\pm 1,1$
V (+les 3 horm.)	4	5,675 $\pm 0,314$	1,363 $\pm 0,072$	260 ± 26	580 $\pm 0,074$	1,598 $\pm 0,195$	1089 ± 153	91 ± 11	25 ± 4	11,2 $\pm 1,7$	12,4 $\pm 1,2$	71,1 $\pm 0,4$

2.- Régime à 18 % de caséine

VI	5	5,159 $\pm 0,220$	1,439 $\pm 0,043$	476 ± 42	0,989 $\pm 0,019$	1,076 $\pm 0,037$	352 ± 74	51 ± 16	16,4 $\pm 0,6$	118 ± 13	7,7 $\pm 0,1$	74,3 $\pm 0,5$
----	---	----------------------	----------------------	-----------------	----------------------	----------------------	-----------------	----------------	-------------------	-----------------	------------------	-------------------

les protéines des divers organes et tissus au cours de la carence.

Alors que chez des rats non traités soumis à l'inanition protéique, ce sont les organes lymphoïdes et les glandes génitales accessoires qui sont frappés les premiers, l'hormone mâle administrée à ces rats empêche toute involution de ces dernières glandes. Elle protège également les reins alors qu'elle aggrave encore l'atrophie du foie et surtout celle des organes lymphoïdes et accentue par contre-coup la lymphocytopénie sanguine.

Cet effet s'oppose à celui de l'orchidectomie qui prévient l'involution lymphoïde des rats carencés et la chute de la lymphocytose.

L'érythropoïèse fait partie des fonctions relativement favorisées au cours de l'inanition protéique à en juger par le délai tardif de l'apparition de l'anémie.

L'hormone mâle renforce encore cette priorité de l'érythropoïèse puisque chez la plupart des rats étudiés l'évolution des chiffres des érythrocytes et celle de l'hémoglobine sont favorablement influencées par le propionate de testostérone.

2. La thyroxine exerce - ceci du moins aux doses administrées qui ont peut-être été trop élevées - un effet plutôt défavorable sur l'évolution du poids somatique; en fait, tout comme pour la testostérone, l'action essentielle de l'hormone consiste à modifier l'ordre dans lequel s'atrophient les divers organes au cours de la carence protéique.

La protection relative qu'elle exerce - d'une façon inconstante, il est vrai - à l'égard des organes lymphoïdes et de la lymphocytose a pour pendant l'involution du thymus et de la rate observée par nous chez les rats thyroïdectomisés

D'autre part nos résultats expérimentaux donnent l'explication de l'hyperplasie thymo-lymphatique signalée depuis longtemps (MARINE et coll. (77)), dans la maladie de Basedow.

D'ailleurs MARDER (76) a déjà rapporté une augmentation de la rate et des ganglions lymphatiques chez des souris recevant de la thyroxine.

Cependant jusqu'ici on n'a pas réussi à mettre en évidence une action lymphotrope semblable de l'hormone chez le Rat (KORENCHEVSKY et HALL (68); REINHARDT et WAINMAN (101), ce qui s'explique probablement comme le pense MARDER, par une activité fonctionnelle particulièrement importante de la thyroïde chez cet animal, rendant inopérante, car superflus, l'addition de faibles doses d'hormone exogène.

Or, nos résultats expérimentaux montrent qu'il suffit de s'adresser à des rats devenus hypothyroïdiens à la suite de l'inanition protéique pour rendre plus apparente cette action de la thyroxine.

En vérité notre étude révèle que la thyroxine favorise non seulement la production des lymphocytes, mais aussi celle des neutrophiles. L'action protectrice de l'hormone contre l'anémie carentielle proprement dite, ne s'est manifestée chez nos rats que par des modifications peu importantes de leurs taux érythrocytaires et de l'hémoglobine; cependant cette tendance à la protection de l'érythropoïèse a été attestée également par la normalisation des myélogrammes avec réduction avec réduction de l'érythroblastose médullaire, réduction qui a contrasté avec la majoration importante de cette érythroblastose, telle que nous l'avions observée chez des rats carencés, à la suite de la thyroïdectomie (Etude N° 2).

Il n'en reste pas moins que l'effet anémiant de cette opération a été bien plus important que l'action anti-anémique exercée par la thyroxine.

C'est peut-être à cause du degré trop modeste de leur anémie que les rats carencés ont été plus sensibles aux méfaits de la thyroïdectomie qu'aux bienfaits de l'hormone.

La présence de vitamine B₁₂ dans le régime de cette expérience a dû, elle-aussi, contribuer à réduire les effets anabolisants et hématopoïétiques de faibles doses de thyroxine, fait qui a été signalé par MEITES (80) sur des animaux rendus légèrement hyperthyroïdiens.

3. L'aggravation habituelle de la chute de poids sous l'effet de la cortisone se justifie aisément par l'action protido-catabolisante de cette hormone et l'un des sièges électifs de cette action est certainement le tissu lymphoïde.

Notre expérience montre en outre l'importance du pouvoir neutropéniant de la cortisone qui a été déjà mis en évidence par nous en clinique humaine (11,72) et qui mérite en fait d'être placée presque sur le même rang que les pouvoirs lympho- et éosinopéniants de cette hormone. Alors que ces deux derniers effets sont communs à la cortisone et à l'ACTH, la neutropénie est provoquée par la cortisone seule, l'ACTH étant au contraire neutro-poïétique (46,11).

Conclusion de l'étude N° 6 - L'anémie par carence protéique est en général un peu moins prononcée chez les rats recevant de la testostérone ou de la thyroxine et un peu plus importante en cas d'administration de cortisone.

- Cependant l'hormone mâle aggrave considérablement la chute des taux des lymphocytes et des éosinophiles alors qu'elle n'a pas d'influence sur les neutrophiles.

La thyroxine protège la plupart des animaux carencés aussi bien contre la réduction numérique des lymphocytes que contre celle des neutrophiles.

La cortisone aggrave au contraire à la fois la lymphocytopénie et la neutropénie protéoprives.

Les trois hormones réunies accentuent à l'extrême la lymphocytopénie par conjugaison des actions de la testostérone et de la cortisone, mais empêchent toute chute de neutrophiles, cela peut-être par neutralisation réciproque des actions opposées de la thyroxine et de la cortisone.

- L'involution carencielle des organes est, elle-aussi, complètement bouleversée par les hormones.

Le propionate de testostérone accentue l'involution du thymus et de la rate et aussi celle du foie, alors qu'il protège les reins et détermine une hypertrophie des organes génitaux accessoires, organes qui chez les rats non traités sont parmi les premiers à être frappés par la carence protéique.

La thyroxine tend à protéger la rate et le thymus.

La cortisone exerce une action nocive à l'égard de ces deux organes mais cette action est moins prononcée que celle de la testostérone.

QUATRIEME PARTIE

Influence de la thyroïdectomie sur la réparation des lésions sanguines carentielles (Etude expérimentale N° 7)

L'étude qui a traité de ce problème, a été réalisée sur une partie des rats de l'étude N° 1 et a fait suite à cette dernière.

Plan et technique expérimentale -

15 rats adultes thyro-parathyroïdectomisés et 10 rats intacts reçoivent pendant 40 à 50 jours ^(x) un régime entièrement privé de protéines (v.p.37) et sont mis ensuite à un régime de réparation contenant soit 15, soit 7 p. 100 de caséine avec autant d'hydrates de carbone de moins. ^(xx)

^(x) Pour décider de la mise en train du régime de réparation, nous avons tenu compte moins de la durée du régime carentiel que de l'importance de la chute de poids et de l'anémie que nous avons cherché à obtenir semblables pour tous les rats de chaque groupe.

De toute façon, la durée moyenne de l'inanition protéique a été identique pour le groupe des rats intacts et pour celui des rats thyroïdectomisés.

^(xx) Dans cette étude (qui remonte à 1948 et représente avec l'étude N° 1 l'expérience la plus ancienne rapportée dans ce travail) c'est le taux de 15 p.100 de caséine qui a été considéré comme convenant à un régime équilibré.

Dans nos expériences plus récentes (par exemple les études N°s 2 et 3) la concentration en caséine d'un tel régime a été portée à 18 p.100.

Le premier des deux régimes est administré à une portée de 5 mâles thyroïdectomisés et de 2 mâles témoins.

Le second est donné à 10 rats thyroïdectomisés (5 ♂, 5 ♀) et à 8 rats intacts (4 ♂, 4 ♀). Le régime hypoprotidique a pour but de ralentir la réparation et ainsi de mieux extérioriser les conséquences nocives éventuelles de la thyroïdectomie.

Les rats sont examinés pendant la réparation tous les 5 jours (poids et sang) jusqu'au 40ème jour.

Résultats.

1) Réparation avec un régime à 15 p.100 de caséine -

a) Evolution du poids - Contre toute attente, la reprise pondérale se fait plus rapidement chez les rats thyroïdectomisés que chez les rats intacts : le poids moyen des rats opérés est de 109 g le premier jour et de 178 g le 41ème jour de la réparation, alors que les poids des deux rats intacts sont respectivement de 103 et 108 g avant et de 150 et 157 g après 40 jours de réparation.

b) Réparation sanguine (Tableau XXI) - Les taux érythrocytaires et l'hémoglobine des rats opérés augmentent à peu près au même rythme que chez les rats intacts. Il en est de même pour l'évolution des leucocytes. Enfin, les décharges de réticulocytes et d'érythroblastes, caractéristiques de toute réparation d'anémie protéoprive, sont, elles aussi, semblables dans les deux groupes.

2) Réparation avec un régime à 7 p.100 de caséine -

Alors que tous les 8 rats non opérés réussissent à augmenter leur poids et à normaliser leur sang même avec ce régime pauvre en protéines, l'évolution est toute différente chez les rats thyroïdectomisés : parmi ces 10 rats, trois (2 ♂ et 1 ♀) succombent au bout de 5, 14 et 15 jours de

Tableau XXI

Action de la thyroïdectomie sur la réparation de l'anémie protéoprive avec un régime de réfection comportant soit 7 % soit 15 % de caséine (Taux moyens des érythrocytes et de l'hémoglobine, $\pm$ Es). - (Etude N° 7).

Régime	Groupe expérim.	Nombre de rats survivants (Décès)	Erythroc. ($\times 10^6$)		Hb (g)	
			1er j.	4le j.	1er j.	4le j.
7 % de caséine	Rats ♂ intacts	4 (0)	5,78 $\pm 0,07$	6,50 $\pm 0,30$	8,75 $\pm 0,17$	12,2 $\pm 1,0$
	Rats ♂ thyroïdect.	3 (2) ^x	3,53 4,29 4,92	7,59 7,44 4,95	5,44 6,12 7,98	12,0 9,20 8,10
	Rats ♀ intacts	4 (0)	5,26 $\pm 0,67$	7,83 $\pm 0,37$	7,65 $\pm 0,34$	12,92 $\pm 0,34$
	Rats ♀ thyroïdect.	4 (1) ^{xx}	5,28 $\pm 0,24$	6,83 $\pm 0,26$	8,16 $\pm 0,34$	11,73 $\pm 0,68$
15 % de caséine	Rats ♂ intacts	2 (0)	5,22 5,64	7,61 8,21	6,97 8,50	9,18 10,20
	Rats ♂ thyroïdect.	5 (0)	5,35 $\pm 0,48$	7,69 $\pm 0,60$	7,82 $\pm 0,34$	10,54 $\pm 0,68$

(x) Rats décédés après 5 et 14 jours de réparation avec une anémie à 1.53 et 1,63 millions de G.R.

(xx) Rat: décédé après 15 jours avec 2.3 millions de G.R.

régime de réparation, dans un état d'anémie extrême (1,53 mill.; 1,63 mill. ; 2 millions de globules rouges).

Les 7 rats survivants se comportent un peu différemment dans les deux sexes :

a) Poids. - Dans le sexe mâle, la reprise pondérale est plus lente chez les rats privés de thyroïde que chez les témoins. Déjà après 20 jours de régime la différence est très nette : augmentation de poids de + 40,5 $\pm$ 5,2 p. 100 chez les rats intacts et seulement de + 18,3 $\pm$ 4,3 p. 100 chez les rats opérés.

Dans le sexe femelle, au contraire, l'augmentation de poids est analogue dans les deux groupes.

b) Sang. - Dans le sexe mâle, ceux des rats thyroïdectomisés qui ont survécu, réparent apparemment leur sang aussi rapidement que les témoins, mais la comparaison est malaisée, les chiffres de départ ayant été plus bas chez les rats opérés que chez les rats intacts.

Dans le sexe femelle par contre, les méfaits de la thyroïdectomie se traduisent même chez les animaux survivants par un retard très net dans la reconstitution aussi bien des taux des érythrocytes que de ceux de l'hémoglobine (Tableau XXIII).

La décharge normoblastique du 5ème au 10ème jour est, elle aussi, plus faible chez les rats opérés (moyenne de 1800 p. mm³ contre 3000 chez les témoins).

En revanche la régénération des leucocytes n'est influencée par la thyroïdectomie ni chez les mâles ni chez les femelles.

Conclusions de l'étude N° 7 -

En résumé, le retentissement de la thyroïdectomie sur la réparation de l'inanition protéique diffère selon que

le régime de réparation est riche ou pauvre en protéines.

- Avec un régime équilibré (15 p.100 de caséine) l'absence de la thyroïde n'exerce aucune action inhibitrice ni sur la reprise de poids (qu'elle tend même à augmenter) ni sur la réparation de l'hématopoïèse.

- Par contre, avec un régime déficient en protéines (7 p.100) la thyroïdectomie empêche toute réfection chez certains animaux et entraîne leur mort.

Chez ceux qui ont résisté, l'opération retarde soit la réparation sanguine (chez les femelles) soit la reprise pondérale (surtout chez les mâles).

CINQUIEME PARTIE

Influence de l'administration de certaines hormones sur la régénération du sang et des tissus après inanition protéique (Etude expérimentale N°8)

Plan et technique expérimentale -

Les hormones étudiées sont la thyroxine, la testostérone, l'oestradiol et les hormones cortico- et somatotropes.

Le régime de réparation ne comporte que 7 p.100 de protéines, ceci pour ralentir le rythme de la réfection sanguine et rendre ainsi plus apparente une activation éventuelle de la réparation produite par les hormones.

87 rats mâles adultes d'une souche dérivée de Wistar, de 200 à 250 g sont soumis tout d'abord à un régime entièrement privé de protéines, identique à celui de l'étude N° 6.

Au bout de 60 jours, la chute de poids atteint 40 à 50 p. 100 du poids initial, les taux des érythrocytes et de l'hémoglobine tombent respectivement au-dessous de 6 millions (contre 7 à 8 millions au départ) et au-dessous de 9 g p. 100 (contre 14-15 g au départ), l'hématocrite descend à moins de 32 p. 100 (contre 42-45 au début).

Dès que, à la suite d'essais répétés, on constate que toutes ces conditions se trouvent réunies, on remplace pour chaque rat, le régime sans protéines par un régime comportant 7 p. 100 de caséine dévitaminée.

L'ingestion alimentaire est déterminée quotidiennement.

Après 30 jours de réparation les rats survivants sont tués à l'éther et leurs organes sont disséqués et pesés sur une balance de précision.

La reprise de poids est suivie par des pesées tous les 5 jours, la régénération sanguine par des examens hématologiques faits les 1er, 6ème, 11ème et 31ème jours, les deuxième et troisième examens étant destinés surtout à mesurer l'amplitude des décharges sanguines de réticulocytes et d'érythroblastes.

Les numérations et les prélèvements pour hématocrites sont faits en double; l'hémoglobine est mesurée pour chaque rat d'une part sur deux appareils de Sahli, d'autre part à l'électrophotomètre de Rouy, étalonné par ferrimétrie.

Les éosinophiles sont comptés selon le procédé de RANDOLPH (100).

Les rats qu'on destine à la réparation, sont divisés en 9 groupes : les groupe I (8 rats) et II (8 rats) servent de témoins, le premier recevant tous les jours une injection de 0,125 cm³ d'une solution de NaCl à 9 °/oo, le second trois fois par semaine, une injection de 0,125 cm³ d'huile d'olive : doses identiques aux doses de solvant injectées dans les autres groupes avec les hormones hydro- et lipo-solubles.

Le groupe III (11 rats) subit une injection quotidienne de 10 microgrammes de l-thyroxine (Roche); les groupes IV (11 rats) et V (8 rats) - deux injections par jour de 0,5 mg d'ACTH (Armour). Dans le groupe V, l'eau de boisson est remplacée par une solution de KCl à 0,2 p.100.

L'introduction de ce groupe V a pour but d'éliminer une carence potassique comme cause éventuelle des perturbations provoquées par l'ACTH.

Ceci permet de contrôler également l'assertion de certains auteurs (CANNON et coll. (30)) qui affirment avoir accéléré considérablement la réparation pondérale des rats carencés en protéines, en leur administrant du potassium : la surcharge alimentaire de ce dernier compenserait sa déperdition excessive par les urines au cours de la carence.

Le groupe VI (16 rats) est injecté deux fois par semaine avec 0,125 cm³ d'une solution huileuse contenant 2,5 mg de propionate de testostérone ; le groupe VII (8 rats) reçoit trois fois par semaine 0,125 cm³ d'une solution huileuse de benzoate d'oestradiol contenant 12 Unités-Rat d'hormone.

Les groupes VIII (10 rats) et IX (7 rats) reçoivent tous les jours l'injection d'une préparation somatotrope (Choay), le premier groupe - 2 Unités-Rat d'une solution aqueuse, le deuxième - 10 Unités-Rat d'un extrait lyophilisé mis extemporanément en solution aqueuse.

Le fait d'injecter des doses élevées de cette hormone réduit le risque d'un épuisement secondaire de son action, tel qu'on l'observe avec des doses faibles, et qui est attribué tantôt à l'intervention d'anti-hormones, tantôt à celle d'hormones antagonistes.

A titre de référence, 4 rats prélevés dans les familles de 4 groupes précédents, sont mis à un régime équilibré contenant 18 p.100 de caséine, pendant toute la durée de l'expérience (90 jours), avant d'être sacrifiés. Grâce à ce groupe supplémentaire on peut comparer le poids somatique, le sang et les poids relatifs des organes des rats carencés mis en réparation depuis 30 jours, à ceux de rats convenablement nourris, de même origine.

Résultats -

1. Aspect général et mortalité des rats dans les divers groupes expérimentaux. (Tableau XXII).

Malgré la lenteur relative de la réfection, lenteur

bien compréhensible à cause de la teneur insuffisante du régime en protéines, les rats ne recevant que des injections de sérum physiologique (Gr. I) survivent tous sauf un seul et se trouvent en voie de réfection à la fin de l'expérience. Le groupe de ces rats est apparemment le plus favorisé. Il est suivi de près par les groupes à l'oestradiol (VII), à l'huile d'olive (II) et à la thyroxine (III).

En revanche la mortalité est très élevée chez les rats à la testostérone (Gr. VI) et à l'hormone somatotrope (Gr. VIII et IX); à doses élevées cette dernière empêche pratiquement toute réparation.

Les décès sont également très nombreux parmi les rats recevant de l'hormone corticotrope seule (Gr. IV), malgré les doses relativement faibles de cette hormone.

Cependant l'administration de KCl parvient à neutraliser presque complètement l'action nocive de l'ACTH (Gr. V).

Dans tous les groupes, les rats qui sont incapables de se réparer, frappent par leur aspect cachectique, leur inertie, le refroidissement de leur corps, la saleté et l'infestation parasitaire de leur pelage. En revanche, les rats qui sont en voie de restauration, montrent une vivacité et un appétit croissant; leur pelage repousse brillant et reste propre après une phase temporaire de calvitie. Cette dernière est particulièrement prononcée chez les rats à l'ACTH.

Pour éviter que les chiffres très bas notés même au 31ème jour du régime de réparation, autant pour le poids que pour les valeurs hématologiques chez les rats qui sont incapables de se rétablir, ne faussent complètement les moyennes des divers groupes, nous avons cru nécessaire d'éliminer tous les rats moribonds du calcul de ces moyennes dans les tableaux XXIII - XXXII. Nous avons fait cependant une exception pour le groupe IX à l'hormone somatotrope concentrée, groupe dans

Tableau XXII

Mortalité des rats pendant la réparation d'une inanition protéique en l'absence et en présence de diverses hormones.
(Etude N° 8).

	Groupe	Nombre total	Décès avant le 31e jour	Rats moribonds au 31e jour
I	Témoins (NaCl 9°/oo	8	1	0
II	Témoins (h.d'olive)	8	2	0
III	+ thyroxine	11	1	1
IV	+ ACTH sans KCl	11	5	0
V	+ ACTH avec KCl	8	0	2
VI	+ propion. de testostér.	16	8	1
VII	+ benzoate d'oestradiol	8	0	1
VIII	+ SH (2 U.R)	10	5	0
IX	+ SH (10 U.R.)	7	3	3

lequel un seul rat a pu être considéré comme partiellement restauré, parmi les 4 survivants au 31ème jour de réparation. C'est pourquoi les chiffres de ce dernier groupe ne sont pas comparables à ceux des 8 autres groupes qui ne tiennent compte que des rats rétablis et ces chiffres ne servent en fait qu'à illustrer la nocivité extrême des fortes doses d'hormone somatotrope.

2. Evolution du poids somatique (Tableau XXIII) -

a) Par suite de l'insuffisance de l'apport protéique, même chez les rats sans extra-hormones qui se sont nettement engagés dans la voie de la restauration, la reprise de poids est assez modérée : les poids terminaux demeurent de beaucoup inférieurs à ceux des rats de même âge, maintenus depuis le début à un régime équilibré.

b) Les rats témoins recevant de l'huile d'olive, se réparent pendant les trois premières semaines moins bien que ceux au sérum physiologique, mais après 30 jours de réparation l'écart entre les deux groupes devient insignifiant.

c) Parmi les groupes recevant des hormones, les plus favorisés au point de vue pondéral sont les groupes constitués par les survivants des rats traités à la testostérone ou à l'oestradiol, comme en témoigne leur confrontation avec le groupe recevant de l'huile d'olive.

Cependant on ne doit pas perdre de vue que l'action favorable de la testostérone sur le poids ne s'est exercée que sur 7 rats d'un groupe ayant compté initialement 16 animaux et que par conséquent cette action a une portée bien moindre que l'action semblable exercée par l'oestradiol, qui elle, a été observée chez 7 rats sur 8.

- Les rats qui sont soumis aux injections de thyroxine et ceux du groupe à l'ACTH sans extra-potassium, qui parviennent à se réparer, présentent une évolution de leur poids semblable à celle des rats au sérum physiologique.

Evolution du poids somatique (en g $\pm$ E) pendant la réparation de l' inanition protéique en l'absence et en cas d'apport de diverses hormones. Comparaison avec le poids de rats maintenus à un régime équilibré. (Etude N° 8).

N°	Groupe expériment.	Nombre de rats	Avant l'I.P. ^(x)	Pendant la réparation						Augm. moy. en p.100		
				1er jour	6e jour	11e jour	16e jour	21e jour	26e jour		31e jour	
A/- RATS EN REPARATION (régime à 7 p.100 de caséine) -												
I	Témoins (+NaCl) (90/00)	7	229 ± 4,6	115,6 ± 3,4	118,7	123,9	129,4	132,3	135	140,9 ± 11,2	+ 21,9	
II	Témoins (+ h.d'olive)	6	218 ± 6,2	115,8 ± 3,7	112,8	116,3	119	120,7	129,8	135,7 ± 4,3	+ 17,2	
III	+ thyroxine	9	216,2 ± 5,8	112,6 ± 3	115,9	118,3	122,9	125,9	129,8	133,8 ± 6,5	+ 18,8	
IV	+ ACTH	6	224,3 ± 5,4	117 ± 4	119	124	129,1	133,2	138	144,1 ± 9,3	+ 23,1	
V	+ ACTH + KCl	6	213,8 ± 3,9	117,8 ± 3,5	117,8	120,1	122,3	129,5	139,8	149 ± 5,8	+ 26,5	
VI	+ propion. de testost.	7	218,3 ± 7,2	111 ± 4,3	116,4	120,7	125,6	133,3	138	145 ± 5,1	+ 30,6	
VII	+ benzoate d'oestradiol.	7	219,9 ± 6,2	110,3 ± 4,2	114,9	118	121,9	128,4	138,1	144,1 ± 7	+ 30,6	
VIII	+ SH (2 U.R.)	5	218,6 ± 6,8	115,6 ± 3,7	114,2	119,6	121,6	127,2	130,6	139,4 ± 8,3	+ 20,1	
IX	+ SH (10 U.R.)	4	207,7 ± 7,5	117,7 ± 4	118,7	121	119,2	122	121,8	120 ± 13,4	+ 1,9	
B/- RATS à 18 % de caséine depuis le début de l'expérience												
		4	208 11..	256,7 ± 10,6						281,7 ± 12,3		

(x) I.P. : inanition protéique.

L'addition de KCl au régime non seulement réduit considérablement la mortalité des rats à l'ACTH mais augmente aussi légèrement la reprise pondérale des rats survivants.

- Les rats à la préparation somatotrope relativement peu concentrée se réparent au début plus lentement que les témoins du groupe I, mais finissent par rejoindre ces derniers au bout de 30 jours.

Par contre la préparation somatotrope concentrée empêche chez trois rats sur 4 toute réparation pondérale - c'est pourquoi ce groupe expérimental ne mérite pas de figurer dans le tableau XXIII réservé en principe aux rats en voie de restauration.

3. Ingestion alimentaire -

On remarque une diminution de l'appétit chez les témoins à l'huile d'olive, comparativement à ceux recevant du sérum physiologique; une diminution moins nette chez les rats à l'ACTH (surtout sans KCl); au contraire une augmentation de l'ingestion alimentaire dans les groupes à la préparation somatotrope peu concentrée (total de 422 g par rat en 30 jours contre 394 g dans le groupe I) et avec la testostérone (total de 417 g par rat contre 360 g dans le groupe II).

Dans la plupart des cas les quantités moyennes ingérées sont plus élevées dans la deuxième que dans la première quinzaine de la réparation, la différence entre les deux étant surtout nette dans les groupes à l'huile d'olive et à l'ACTH + KCl.

4. Réparation sanguine -

a) Taux érythrocytaires (Tableau XXIV) -

α) La pauvreté relative du régime de réparation en protéines explique pourquoi les taux des globules rouges (comme ceux de l'hémoglobine et de l'hématocrite) atteints après 30 jours sont encore loin d'égaliser les valeurs notées chez les

Tableau XXIV

Action de diverses hormones sur la régénération des érythrocytes au cours de la réparation d'une inanition protéique; (Valeurs moyennes en millions p. mm³, $\pm E_s$. - Etude N° 8).

N°	Groupe expérim.	1er jour	6e jour	11e jour	31e jour	Différences entre le 1er et le 31e jour ($\pm E_s$)
<u>A.- RATS EN REPARATION (Régime à 7 p.100 de CASEINE)</u>						
I	Témoins (+NaCl 9°/oo	5,63 $\pm 0,19$	5,02	4,90	6,78 $\pm 0,57$	+ 1,15 $\pm 0,46$
II	Témoins (+ h.d'olive)	5,37 $\pm 0,04$	4,32	4,47	7,08 $\pm 0,04$	+ 1,71 $\pm 0,48$
III	+ thyroxine	5,56 $\pm 0,12$	5,44	5,65	7,65 $\pm 0,26$	+ 2,09 $\pm 0,34$
IV	+ ACTH	5,77 $\pm 0,16$	5,45	5,83	7,75 $\pm 0,38$	+ 1,98 $\pm 0,38$
V	+ ACTH + KCl	5,75 $\pm 0,16$	5,33	5,48	6,97 $\pm 0,36$	+ 1,22 $\pm 0,35$
VI	+ propionate de testostér.	5,92 $\pm 0,10$	6,12	7,09	8,68 $\pm 0,38$	+ 2,76 $\pm 0,44$
VII	+ benzoate d'oestradiol	5,81 $\pm 0,08$	5,40	5,54	6,89 $\pm 0,39$	+ 1,08 $\pm 0,35$
VIII	+ SH (2 U.R.)	5,76 $\pm 0,16$	6,29	6,65	7,69 $\pm 0,27$	+ 1,93 $\pm 0,27$
IX	+ SH (10 U.R.)	5,55 $\pm 0,24$	4,94	3,91	4,13 $\pm 1,09$	- 1,42 $\pm 1,00$
<u>B - RATS à 18% de CASEINE DEPUIS LE DEBUT DE L'EXPERIENCE :</u>						
		8,21 $\pm 0,15$	-	-	8,44 $\pm 0,16$	

rats carencés, maintenus à 18 p. 100 de caséine.

β) Parmi les rats réparés sans hormones, ceux qui reçoivent de l'huile d'olive, accusent tout d'abord un certain retard dans la reconstitution de leur érythropoïèse sur les rats au sérum mais plus tard ils rattrapent et tendent même à dépasser ces derniers.

γ) Action des hormones - Si l'on prend pour groupe de référence le groupe au sérum et si l'on ne tient compte, comme pour le poids, que des rats en train de se rétablir, on constate : 1°) une activation de la réparation dans les groupes à la thyroxine, à l'ACTH sans KCl et à l'hormone somatotrope à doses modérées.

2°) au contraire, une aggravation de l'anémie sous l'effet de cette dernière hormone à doses élevées.

- Comparativement aux rats recevant de l'huile d'olive, on note : une activation remarquable de l'érythropoïèse dans le groupe à la testostérone et au contraire une tendance à l'inhibition (statistiquement non significative) dans celui à l'oestradiol.

Chez presque tous les rats des groupes I à V et VII, l'ascension définitive des taux érythrocytaires est précédée d'une chute temporaire de ces taux dans les 5 à 10 premiers jours de la réparation, phénomène qui va en général (mais pas toujours) de pair avec une diminution transitoire de l'hémoglobine, mais non avec celle de l'hématocrite; il ne s'explique donc pas par une régénération préférentielle de la fraction plasmatique du sang, mais par un trouble de la production des érythrocytes eux-mêmes.

En résumé, les hormones les plus favorables à la régénération des érythrocytes sont dans l'ordre décroissant (et à condition de ne tenir compte que des rats en voie de restauration au 31ème jour de réparation) : le propionate de

testostérone, la thyroxine, l'ACTH (mais celle-ci seulement en l'absence de KCl) et l'hormone somatotrope à doses modérées.

b) Hémoglobine (Tableau XXV) -

- On observe surtout une régénération accélérée de l'hémoglobine chez les rats à la testostérone et aussi chez ceux recevant de l'ACTH sans KCl.

- Au contraire, la préparation somatotrope à doses élevées est très nocive.

- Par ailleurs, on note chez les témoins à l'huile un certain retard initial dans la régénération de l'hémoglobine par rapport aux rats au sérum, retard analogue à celui observé pour les érythrocytes.

- Enfin, la reconstitution de l'hémoglobine semble activée dans les groupes à la thyroxine, à l'ACTH + extra-potassium, à l'hormone somatotrope peu concentrée et aussi à l'oestradiol, mais pour aucun de ces groupes les différences avec les témoins ne sont significatives.

c) Hématocrite (Tableau XXVI) -

En comparant chaque groupe les valeurs initiales et terminales, on retrouve : 1°) pour l'huile d'olive le retard du début et la fréquente activation ultérieure, tels qu'ils ont été déjà observés à propos de la reconstitution des taux érythrocytaires; 2°) l'action favorable de l'ACTH administrée sans extra-potassium; et d'une façon moins nette et moins constante, celle du propionate de testostérone (comparé à l'huile d'olive) et de la thyroxine (comparée au sérum physiologique); 3°) l'extrême nocivité de doses élevées d'hormone somatotrope.

A doses modérées, cette dernière hormone n'influence pas l'évolution de l'hématocrite, ce qui contraste avec son action stimulante sur la réparation de l'érythrocytose.

Tableau XXV

Action des hormones sur la régénération de l'hémoglobine (en g $\pm$ Es).
(Etude N° 8).

N°	Groupe expériment.	1er jour	6e jour	11e jour	31e jour	Différences ($\pm$ Es)
A.- <u>RATS EN REPARATION</u> (régime à 7 p. 100 de caséine) -						
I	Témoins (+NaCl 9°/oo)	7,63 $\pm 0,15$	7,24	8,04	9,91 $\pm 0,80$	+ 2,28 $\pm 0,60$
II	Témoins (+ h. d'olive)	7,26 $\pm 0,56$	6,58	7,04	9,94 $\pm 0,97$	+ 2,68 $\pm 0,71$
III	+ thyroxine	7,90 $\pm 0,29$	8,19	8,57	11 $\pm 0,36$	+ 3,10 $\pm 0,48$
IV	+ ACTH	7,72 $\pm 0,43$	7,55	9,18	11,81 $\pm 0,31$	+ 4,09 $\pm 0,71$
V	+ ACTH + KCl	8,06 $\pm 0,25$	8,23	8,70	11,15 $\pm 0,24$	+ 3,09 $\pm 0,54$
VI	+ propionate de testostérone	8,45 $\pm 0,17$	9,28	11,40	12,53 $\pm 0,59$	+ 4,08 $\pm 0,68$
VII	+ benzoate d'oestradiol	8,13 $\pm 0,22$	7,84	8,60	11,40 $\pm 0,44$	+ 3,27 $\pm 0,37$
VIII	+ SH (2 U.R.)	8,45 $\pm 0,31$	9,41	10,20	11,54 $\pm 0,31$	+ 3,09 $\pm 0,44$
IX	+ SH (10 U.R.)	8,33 $\pm 0,36$	7,29	6,42	7,69 $\pm 1,82$	- 0,64 $\pm 1,60$
B.-	Témoins (18% de caséine)	13 $\pm 0,40$	-	-	13,30	+ 0,30 $\pm 0,22$

Tableau XXVI

Action des hormones sur l'hématocrite (en p.100 $\pm$ Es) pendant la réparation de l'inanition protéique. Comparaison avec les valeurs présentées par des rats témoins. (Etude N° 8)

N°	Groupe expériment.	Avant 1'I.P.	Pendant la réparation				Différences (± Es)
			1er jour	6e jour	11e jour	31e jour	
A.- <u>RATS EN REPARATION</u> (régime à 7 p.100 de caséine)							
I	Témoins (NaCl 9°/oo)	44,7	26,7 ± 0,7	28,1	30,4	36,1 ± 1,6	+ 9,4 ± 1,9
II	Témoins (h.d'olive)	43,3	27,8 ± 1,6	24,8	27,7	36,9 ± 3,1	+ 12,5 ± 2,6
III	+ thyroxine	45,2	27,8 ± 1,2	31,2	31,4	39,3 ± 1,1	+ 11,5 ± 1,6
IV	+ ACTH	42,7	27,7 ± 2,1	28,3	33,6	42,4 ± 0,9	+ 14,7 ± 2,8
V	+ ACTH + KCl	43,1	27,3 ± 1,2	31,3	32,7	39,8 ± 1,1	+ 12,5 ± 2,2
VI	+ testost. (prop.)	45	27,2 ± 1,6	34	38,6	44,1 ± 2,6	+ 16,9 ± 3,1
VII	+ oestradiol. (benz.)	43	28,3 ± 1,1	29	31	38,5 ± 2,6	+ 10,2 ± 2
VIII	+ SH (2 U.R)	43,3	29,6 ± 1	32,9	38,3	40 ± 1,4	+ 10,4 ± 2
IX	+ SH (10 U.R)	45,1	30,7 ± 1	28,6	25,6	26,1 ± 3,6	- 4,65 ± 3,9
B.- Témoins au régime à 18 % de caséine							
		-	45,4 ± 2,1	-	-	45,5 ± 1,6	+ 0,1 ± 0,7

d) Volume moyen des érythrocytes (VME) (Tableau XXVII)

Chez les rats témoins des deux premiers groupes on assiste à une augmentation importante du VME vers le 11ème jour de la réparation.

Cependant, une nouvelle chute se produit plus tard et les valeurs trouvées le 31ème jour sont bien plus proches de celles du 1er que des valeurs du 11ème jour de réparation.

Comme nous l'avons déjà remarqué dans l'introduction, l'augmentation transitoire du VME au début de la réparation, est certainement liée à la décharge contemporaine de réticulocytes, cellules plus volumineuses que les hématies adultes.

Chez les rats recevant des hormones, les courbes du VME présentent également des sommets au début de la réparation, leur amplitude étant assez parallèle à celle de la réticulocytose.

Au 31ème jour les valeurs du VME redeviennent ce qu'elles étaient à la fin de l'inanition protéique dans les groupes à la thyroxine, à la testostérone et à l'hormone somatotrope peu concentrée.

Les rats à l'ACTH sans extra-potassium et ceux à l'oestradiol présentent une évolution du VME qui, sans passer vers le 11ème jour par des maxima aussi élevés que ceux des témoins, aboutit après 30 jours de réparation à des valeurs semblables.

Seuls les deux groupes à l'ACTH + extra-potassium et à la préparation somatotrope concentrée accusent une certaine macrocytose à la fin de l'expérience, phénomène qui dans le cas de l'hormone somatotrope s'explique aisément par l'augmentation du nombre des réticulocytes résultant de l'aggravation de l'anémie.

Action des hormones sur le volume moyen des érythrocytes (VME en μ^3)
 (x) et sur le poids moyen de l'hémoglobine par érythrocyte (PMHE en μg) (x)
 pendant la réparation après inanition protéique. (Etude N° 8).

N°	Groupe expériment.	1er jour		6e jour		11e jour		31e jour		Augment. moy. (%)	
		VME	PMHE	VME	PMHE	VME	PMHE	VME	PMHE	VME	PMHE
I	+ NaCl 9°/oo	<u>47,6</u>	13,6	<u>56,1</u>	14,8	<u>65,7</u>	16,8	<u>54,2</u>	14,7	<u>+15,4</u>	+ 8,2
II	+ huile d'olive	<u>46,1</u>	13,5	<u>61,6</u>	15,6	<u>65,7</u>	15,8	<u>51,7</u>	13,8	<u>+12,2</u>	+ 2,3
III	+ thyroxine	<u>49,2</u>	14,2	<u>57,5</u>	14,9	<u>55,1</u>	15,4	<u>51,8</u>	14,6	<u>+ 3,8</u>	+ 2,5
IV	+ ACTH	<u>47,8</u>	13,4	<u>52,2</u>	14,6	<u>59,2</u>	14,4	<u>55,2</u>	15,4	<u>+15,7</u>	+ 14,3
V	+ ACTH + KCl	<u>47,7</u>	14,0	<u>59,4</u>	15,5	<u>59,6</u>	15,8	<u>57,8</u>	16,1	<u>+21,2</u>	+ 15,1
VI	+ propion. de testost.	<u>48,1</u>	14,3	<u>55,7</u>	15,2	<u>54,6</u>	14,9	<u>50,7</u>	14,5	<u>+ 5,3</u>	+ 1,9
VII	+ benzoate d'oestrad.	<u>48,7</u>	14,0	<u>53,7</u>	13,2	<u>56,7</u>	15,8	<u>54,8</u>	16,2	<u>+12,6</u>	+ 15,5
VIII	+ SH (2 U.R.)	<u>51,5</u>	14,7	<u>52,4</u>	14,6	<u>57,2</u>	15,4	<u>52,3</u>	15,1	<u>+ 1,6</u>	+ 2,9
IX	+ SH (10 U.R.)	<u>55,7</u>	15,0	<u>58,0</u>	14,8	<u>66,4</u>	16,6	<u>68,2</u>	19,8	<u>+22,4</u>	+ 31,5

(x) Les moyennes arithmétiques des 9 groupes ont été obtenues à partir des valeurs individuelles calculées pour les rats de chaque groupe.

e) Poids moyen de l'hémoglobine par érythrocyte (PMHE) (Tableau XXVII) -

Chez les rats témoins, le PMHE augmente relativement moins vite que le VME : l'hypochromie de l'anémie caren-
tielle résiste donc encore davantage que la microcytose au
régime à 7 p.100 de caséine.

Là encore, ni la thyroxine, ni la testostérone ni
l'hormone somatotrope à doses faibles ne favorisent la nor-
malisation du rapport hémoglobine
érythrocytes, bien au contraire.

En revanche, l'ACTH , avec ou sans extra-potassium
et également l'oestradiol augmentent la richesse des globules
rouges en hémoglobine.

Enfin, à en juger d'après les valeurs particulière-
ment élevées du PMHE dans le groupe à la préparation somato-
trope concentrée, on doit admettre que cette préparation est
un peu moins nocive pour la régénération de l'hémoglobine qu'
elle ne l'est pour le stroma des érythrocytes.

f) Réticulocytes et érythroblastes (Tableau XXVIII) -

Parmi les témoins, ceux qui reçoivent de l'huile d'
olive, accusent une décharge plus importante de réticulocytes,
mais plus faible d'érythroblastes, que les témoins au sérum
physiologique.

Parmi les groupes aux hormones, on remarque surtout
des décharges importantes de réticulocytes avec la thyroxine
et avec l'ACTH + extra-potassium.

Chez les rats à la préparation somatotrope concen-
trée, les réticulocytes et les érythroblastes présentent,
comme dans les autres groupes, une poussée initiale et cette
poussée est même très importante. Cependant, plus tard, on
observe non pas une réduction progressive, mais au contraire
une augmentation du nombre des cellules immatures, phénomène
qui, à l'opposé de la poussée de début, traduit une aggrava-

Tableau XXVIII

Comparaison des crises réticulocytaires et des décharges sanguines d'érythroblastes (moyennes $\pm$ Es) au cours de la réparation de l'anémie protéoprive. Action des hormones. (Etude N° 8).

N°	Groupe expériment.	n Réticulocytes (p.100)				Erythroblastes (p.mm ³)			
		1er jour	6e jour	11e jour	31e jour	1er jour	6e jour	11e jour	31e jour
I	+ NaCl 9°/oo	5	18 ± 3	20	12	450	1715 ± 840	1440	590
II	+ huile d'olive	8	27 ± 5	27	15	120	470 ± 90	375	240
III	+ thyroxine	6	29 ± 4	20	13	235	1540 ± 530	990	250
IV	+ ACTH	6	25 ± 5	19	6	175	570 ± 230	760	0
V	+ ACTH + KCl	8	27 ± 3	18	8	590	1830 ± 1000	690	130
VI	+ proprion. de testostér.	6	23 ± 5	15	7	370	400 ± 220	310	50
VII	+ benzoate d'oestradiol	7	25 ± 3	16	11	190	890 ± 160	670	30
VIII	+ SH (2 U.R.)	6	16 ± 3	12	4	100	160 ± 35	150	435
IX	+ SH (10 U.R.)	8	31 ± 6	23	29	430	1090 ± 820	570	1370

tion de l'anémie, en même temps qu'il suggère le caractère hémolytique de cette dernière.^(x)

g) Leucocytes (Tableaux XXIX - XXXI) -

- Le pouvoir réparateur du régime à 7 p. 100 de caséine se manifeste chez les rats de presque tous les groupes par une augmentation importante des taux des leucocytes, augmentation qui chez les témoins au sérum physiologique porte aussi bien sur les neutrophiles que sur les éosinophiles et sur les lymphocytes.

- Chez les témoins à l'huile d'olive la régénération des neutrophiles est en général un peu plus rapide que dans le groupe au sérum.

- La plupart des perturbations de la leucopoïèse provoquées par les hormones ne se traduisent pas par des chiffres statistiquement significatifs, car les taux leucocytaires initiaux et terminaux peuvent être très différents non seulement d'un groupe à l'autre mais même d'un animal à l'autre dans un même groupe d'où l'importance des erreurs standard des moyennes.

Néanmoins, la confrontation des valeurs moyennes des divers groupes révèle certaines tendances qui méritent d'être relevées.

- C'est ainsi que parmi les groupes recevant des hormones en solutions aqueuses, c'est celui à la thyroxine qui présente les augmentations les plus importantes des taux des leucocytes et notamment de ceux des neutrophiles et des éosinophiles; pour ces derniers la différence entre les augmentations notées dans les groupes à l'hormone et au sérum physiologique est statistiquement significative ($P < 0,05$).

(x) On sait en effet que les anémies hémolytiques sont caractérisées par une réticulocytose sanguine élevée.

Tableau XXIX

Action des hormones sur les taux des neutrophiles ($p.mm^3$), pendant la réparation de la leucopénie protéoprive (Taux moyens $\pm$ Es).-(Etude N° 8).

N°	Groupe expériment.	1er jour	6e jour	11e jour	31e jour	Différences ($\pm$ Es)
I	Témoins (+NaCl 9°/oo)	1310 $\pm$ 420	2560	2530	2690 $\pm$ 670	+ 1380 $\pm$ 770
II	Témoins (+ h. d'olive)	1560 $\pm$ 230	3270	5140	3960 $\pm$ 700	+ 2400 $\pm$ 570
III	+ thyroxine	1630 $\pm$ 250	4180	2840	4760 $\pm$ 1160	+ 3130 $\pm$ 1300
IV	+ ACTH	1940 $\pm$ 380	4260	3810	3570 $\pm$ 710	+ 1630 $\pm$ 670
V	+ ACTH + KCl	2180 $\pm$ 550	3460	3380	5270 $\pm$ 1740	+ 3090 $\pm$ 2100
VI	+ propion. de testostér.	2000 $\pm$ 360	3970	4635	6540 $\pm$ 780	+ 4540 $\pm$ 1200
VII	+ benzoate d'oestradiol	2010 $\pm$ 330	2550	3090	3150 $\pm$ 430	+ 1140 $\pm$ 310
VIII	+ SH (2 U.R.)	2610 $\pm$ 610	2500	4190	3790 $\pm$ 1210	+ 1180 $\pm$ 830
IX	+ SH (10 U.R.)	5380 $\pm$ 605	3330	5100	4890 $\pm$ 1200	- 490 $\pm$ 950

Tableau XXX

Action des hormones sur la régénération des éosinophiles (p.m.m3)
pendant la réparation de l'inanition protéique (Taux moyens $\pm$ Es). - (Etude N° 8).

N°	Groupe expériment.	1er jour	6e jour	11e jour	31e jour	Différ. entre les 1er et 31e jours ($\pm$ Es)
I	Témoins (+NaCl à 9°/oo)	44 ± 11	76	89	123 ± 45	+ 79 ± 39
II	Témoins (+ h. d'olive)	20 ± 8	49	80	176 ± 65	+156 ± 65
III	+ thyroxine	17 ± 6	51	78	305 ± 72	+288 ± 68
IV	+ ACTH	14 ± 6	29	51	199 ± 46	+185 ± 45
V	+ ACTH + KCl	31 ± 15	37	48	212 ± 33	+181 ± 32
VI	+ prop. de testostérone	18 ± 10	30	14	47 ± 15	+ 29 ± 16
VII	+ benzoate d'oestradiol	21 ± 8	38	45	194 ± 78	+173 ± 75
VIII	+ SH (2 U.R.)	30 ± 27	74	67	159 ± 65	+129 ± 41
IX	+ SH (10 U.R.)	64 ± 25	72	46	55 ± 12	- 9 ± 29

Les rats à l'ACTH présentent comme particularité une inhibition partielle de leur éosinopoïèse qui cède cependant plus tard la place à une réparation accélérée dépassant même celle des témoins.

D'autre part, les rats recevant simultanément du potassium (Gr. V) , régénèrent souvent mieux leurs neutrophiles que les rats à l'ACTH sans potassium (Gr. IV).

La préparation somatotrope n'a pas d'effet notable à doses modérées mais inhibe la régénération de tous les leucocytes si elle est administrée à doses élevées.

- Parmi les groupes recevant des hormones en solutions huileuses, c'est celui au propionate de testostérone qui présente les plus grandes augmentations de neutrophiles, la différence étant statistiquement significative avec le groupe à l'huile d'olive ($P < 0,05$).

La régénération des lymphocytes n'est pas modifiée d'une façon importante chez les rats de ce groupe.

En revanche, l'hormone mâle inhibe presque complètement la néoformation des éosinophiles (comparer les groupes II et VI).

Le benzoate d'oestradiol est nocif pour la neutropoïèse (comparer les groupes II et VII) mais est sans action notable sur les lymphocytes et sur les éosinophiles.

En résumé, de toutes les hormones essayées, ce sont le propionate de testostérone et la thyroxine qui sont les plus efficaces dans la réparation de la neutropénie protéoprive, ces deux hormones n'exerçant par contre que peu d'influence sur la réparation de la lymphocytopénie.

Quant à l'ACTH, cette hormone demeure sans effet durable sur ces deux lignées leucocytaires lorsqu'elle est administrée seule. Cependant, il suffit de compenser la fuite potassique provoquée par l'ACTH par de l'extra-potassium ali-

Les rats à l'ACTH présentent comme particularité une inhibition partielle de leur éosinopoïèse qui cède cependant plus tard la place à une réparation accélérée dépassant même celle des témoins.

D'autre part, les rats recevant simultanément du potassium (Gr. V) , régénèrent souvent mieux leurs neutrophiles que les rats à l'ACTH sans potassium (Gr. IV).

La préparation somatotrope n'a pas d'effet notable à doses modérées mais inhibe la régénération de tous les leucocytes si elle est administrée à doses élevées.

- Parmi les groupes recevant des hormones en solutions huileuses, c'est celui au propionate de testostérone qui présente les plus grandes augmentations de neutrophiles, la différence étant statistiquement significative avec le groupe à l'huile d'olive ($P < 0,05$).

La régénération des lymphocytes n'est pas modifiée d'une façon importante chez les rats de ce groupe.

En revanche, l'hormone mâle inhibe presque complètement la néoformation des éosinophiles (comparer les groupes II et VI).

Le benzoate d'oestradiol est nocif pour la neutropoïèse (comparer les groupes II et VII) mais est sans action notable sur les lymphocytes et sur les éosinophiles.

En résumé, de toutes les hormones essayées, ce sont le propionate de testostérone et la thyroxine qui sont les plus efficaces dans la réparation de la neutropénie protéoprive, ces deux hormones n'exerçant par contre que peu d'influence sur la réparation de la lymphocytopénie.

Quant à l'ACTH, cette hormone demeure sans effet durable sur ces deux lignées leucocytaires lorsqu'elle est administrée seule. Cependant, il suffit de compenser la fuite potassique provoquée par l'ACTH par de l'extra-potassium ali-

Tableau XXXI

Action des hormones sur les taux des lymphocytes ($p.mm^3$) pendant la réparation de la leucopénie protéiprive. (Moyennes $\pm$ Es). - (Etude N° 8).

N°	Groupe expériment.	1er jour	6e jour	11e jour	31e jour	Différences ($\pm$ Es)
I	Témoins (NaCl 9°/oo)	3325 $\pm$ 710	4730	6740	4990 $\pm$ 945	+ 1665 $\pm$ 1200
II	Témoins (h d'olive)	4150 $\pm$ 895	5310	6870	6580 $\pm$ 840	+ 2430 $\pm$ 810
III	+ thyroxine	3235 $\pm$ 435	5490	5030	6390 $\pm$ 1090	+ 3155 $\pm$ 1140
IV	+ ACTH	3240 $\pm$ 415	5310	4590	4990 $\pm$ 1000	+ 1750 $\pm$ 1100
V	+ ACTH + KCl	3110 $\pm$ 655	3770	3740	6335 $\pm$ 2780	+ 3225 $\pm$ 3000
VI	+ propion. de testostér.	3810 $\pm$ 1730	12510	5100	7380 $\pm$ 2420	+ 3570 $\pm$ 1000
VII	+ benzoate d'oestradiol.	2450 $\pm$ 390	3620	4520	4950 $\pm$ 850	+ 2500 $\pm$ 920
VIII	+ SH (2 U.R.)	2375 $\pm$ 520	3910	4785	3960 $\pm$ 340	+ 1585 $\pm$ 330
IX	+ SH (10 U.R.)	6920 $\pm$ 1990	5160	5520	5850 $\pm$ 545	- 1070 $\pm$ 1600

mentaire pour obtenir à la longue une meilleure régénération des neutrophiles chez la plupart des animaux.

La néoformation des éosinophiles atteint son maximum avec la thyroxine, alors qu'elle est presque complètement bloquée par l'hormone mâle.

5. Poids relatifs terminaux de divers organes et tissus (Tableaux XXXII a et b) -

a) Rats sans hormones - Si l'on compare les organes des groupes I et II (réparation sans hormones) à ceux des rats de même âge, maintenus à 18 p.100 de caséine, on constate que chez les rats en réparation certains organes ont des poids relatifs plus élevés (avec des différences significatives pour le foie, les reins, les surrénales et la thyroïde, une différence moins constante pour la rate) mais que d'autres organes sont au contraire plus petits (testicules, vésicules séminales et thymus) que chez les rats non carencés.

Cette répartition pondérale anormale des organes, présentée par les rats en réparation incomplète, se rapproche de celle observée au cours de l'inanition protéique (Etude N°6).

b) Tous ces rapports pondéraux sont complètement remaniés par l'administration des hormones.

Ainsi la thyroxine diminue le poids de la glande thyroïde mais stimule en revanche la régénération des muscles squelettiques, des organes lymphoïdes et également des glandes préputiales.

L'ACTH s'oppose à la régénération des reins mais contre toute attente n'inhibe pas la reconstitution de la rate et du thymus d'une façon significative. L'hormone augmente électivement le poids des glandes préputiales et des testicules, cela surtout si l'on administre du potassium.

Le propionate de testostérone augmente non seulement les glandes génitales accessoires mais aussi les tes-

Poids relatifs ($\pm$ Es) de quelques organes et tissus chez des rats complètement réparés après inanition protéique et chez des rats en régime équilibré.

Action des hormones (Etude N° 8).

A.- RATS PRÉLÈVES DE PROTÉINES ET RÉPARÉS ENSUITE PENDANT 30 JOURS AVEC UN RÉGIME À 7 p.100 de CASEINE

Groupe expérim.	F O I E			R A T E			U N R E I N			G A S T R O C Œ N E U M I E N		
	P. frais (g)	P. sec (g)	%d'eau	P. frais (mg)	P. sec (mg)	%d'eau	P. frais (mg)	P. sec (mg)	%d'eau	P. frais (mg)	P. sec (mg)	%d'eau
I +NaCl à 90/100	5.202 ± 0.314	1.366 ± 0.041	73,8	245 ± 42	58 ± 13	76,3	594 ± 41	131 ± 7	78	463 ± 21	118 ± 5	74,5
II +huile d'olive	5.690 ± 0.224	1.466 ± 0.069	74,3	213 ± 17	48 ± 4	76,4	530 ± 36	121 ± 7	77,2	503 ± 16	131 ± 4	74
III + thyroxine	5.150 ± 0.207	1.303 ± 0.041	74,7	298 ± 55	68 ± 14	7,2	598 ± 30	132 ± 6	77,9	542 ± 26	142 ± 6	73,8
IV + ACTH	4.694 ± 0.238	1.278 ± 0.051	72,8	201 ± 43	50 ± 10	75,2	504 ± 23	116 ± 3	77	546 ± 29	135 ± 9	75,3
V + ACTH + KCl	5.025 ± 0.084	1.317 ± 0.022	73,8	245 ± 43	56 ± 10	77,2	503 ± 20	116 ± 5	76,9	506 ± 29	128 ± 6	74,7
VI + prop. de testost.	5.605 ± 0.202	1.462 ± 0.078	73,9	247 ± 22	57 ± 6	76,8	589 ± 18	131 ± 4	77,8	507 ± 14	131 ± 3	74,2
VII + benz. d'oestradiol	5.265 ± 0.325	1.371 ± 0.176	74	224 ± 23	50 ± 5	77,7	464 ± 31	116 ± 4	75	507 ± 23	131 ± 6	74,2
VIII + SH (2 U.R.)	5.369 ± 0.256	1.449 ± 0.078	73,1	267 ± 19	62 ± 5	76,8	523 ± 35	123 ± 12	76,5	499 ± 19	127 ± 6	74,6
IX + SH (10 U.R.)	5.414 ± 0.256	1.365 ± 0.097	74,8	235 ± 41	52 ± 9	77,9	615 ± 48	137 ± 8	76,8	433 ± 10	113 ± 2	73,9

B.- RATS DE CONTRÔLE, MAINTENUS À 18 p.100 de CASEINE depuis 90 JOURS

4.127 ± 0.130	1.294 ± 0.089	68,7	194 ± 20	-	362 ± 10	-	-	-
----------------------	----------------------	------	-----------------	---	-----------------	---	---	---

Poids relatifs ($\pm$ Es) de quelques organes et de la carcasse. Action des hormones (suite du tableau précédent).

A.- RATS PRIVES DE PROTEINES ET REPARES ENSUITE PENDANT 30 jours AVEC UN REGIME à 7 p.100 de caséine.

	Groupe expérim.	Testi- cules (mg)	Vésic. sémin. (mg)	Gl.pré- putiales (mg)	Surré- nales (mg)	Thymus (mg)	Thyroïde (mg)	Gl.sous- maxill. (mg)	Carcasse (g)
I	+NaCl à 9°/oo	654 ± 127	90 ± 11	22 ± 3	20 $\pm 1,6$	49 ± 14	11 $\pm 0,3$	294 ± 113	75 $\pm 1,2$
II	+ huile d'olive	558 ± 68	67 ± 7	25 ± 4	19 ± 1	55 ± 8	11 ± 1	214 ± 34	75 $\pm 0,6$
III	+ thyro- xine	663 ± 87	77 ± 12	30 ± 4	22 ± 1	58 ± 10	9 $\pm 0,9$	232 ± 26	75 $\pm 0,6$
IV	+ ACTH	711 ± 120	72 ± 7	35 ± 6	19 ± 4	49 ± 9	10 $\pm 0,8$	142 ± 56	74 $\pm 0,7$
V	+ ACTH + KCl	811 ± 81	88 ± 16	39 ± 2	21 ± 2	48 ± 7	11 $\pm 0,8$	197 ± 13	74 $\pm 0,4$
VI	+ prop. de testost.	815 ± 66	1045 ± 148	105 ± 15	19 ± 1	21 ± 4	11 ± 1	253 ± 63	73 $\pm 0,5$
VII	+ benz. d'oestradiol	237 ± 13	59 ± 4	26 ± 2	20 ± 1	45 ± 7	11 $\pm 0,7$	199 ± 14	4 $\pm 0,6$
VIII	+ SH (2 U.R.)	585 ± 77	94 ± 22	33 ± 4	20 $\pm 0,7$	66 ± 10	12 $\pm 0,8$	400 ± 63	74,6 $\pm 0,5$
IX	+ SH (10 U.R.)	632 ± 88	132 ± 38	36 ± 8	25 ± 3	21 ± 9	9 $\pm 0,5$	309 ± 68	73,5 $\pm 0,4$

B.- RATS DE CONTROLE, MAINTENUS à 18p.100 de caséine.

952	207	25	12,7	80,7	9,1	75,8
-----	-----	----	------	------	-----	------

ticules, les reins et les glandes salivaires. En revanche l'hormone s'oppose à la régénération du thymus et ralentit celle de la carcasse.

Elle ne modifie pas d'une façon notable les poids relatifs du foie et de la rate ni non plus le poids du gastrocnémien ce qui montre que l'action myotrophique de l'hormone ne porte pas sur l'ensemble du système musculaire.

Avec l'oestradiol on note surtout une diminution relative des testicules et souvent aussi celle des reins, effets qui s'opposent à ceux des androgènes.

La préparation somatotrope ne semble exercer aucune action spécifique, les effets observés avec des doses élevées sur les glandes génitales accessoires pouvant être dûs à des traces d'hormone gonadotrope.

Discussion des résultats

1) Effets de la thyroxine -

a) Alors que cette hormone n'améliore nullement la reprise pondérale dans nos conditions expérimentales, elle accélère notablement la néoformation des érythrocytes, tout en s'opposant à la disparition de la microcytose et de l'hypochromie déterminée par la carence protéique.

Cette dernière constatation concorde avec le fait que la maladie de Basedow comporte de la microcytose (FOLDES (54)) et que l'administration expérimentale de poudre de thyroïde, comme nous l'avons vu nous-mêmes (LAYANI, ASCHKENASY et MIGNOT (71)) ou encore de thyroxine (ARULLANI (5)) détermine une polyglobulie hypochrome.

Inversement, la forme la plus spécifique des anémies

myxoedémateuses, celle qui ne cède qu'au traitement hormonal et non au fer ni aux médications antipernicieuses, est une anémie macrocytique et hyperchrome (cf. (10))

b) Notre expérience montre également que la thyroxine tend à accélérer (par rapport au groupe recevant du sérum physiologique) la régénération des éosinophiles et des neutrophiles et aussi celle des organes lymphoïdes.

α) Les deux premières actions se justifient probablement par une activation globale du parenchyme hématopoïétique de la moelle osseuse.

La stimulation de l'éosinopoïèse nous semble l'un des résultats les plus marquants de l'expérience.

KOCHER (67) déjà a signalé une fréquente augmentation des éosinophiles dans la maladie de Basedow. Cette éosinophilie hyperthyroïdienne a été notée également par nous-mêmes chez des cobayes ayant reçu pendant longtemps de la poudre de thyroïde (71) Les cobayes ainsi traités ont présenté simultanément une polyglobulie hypochrome et une augmentation du nombre des neutrophiles et des lymphocytes.

Nous avons vu en revanche que chez les rats entièrement privés de protéines alimentaires (Etude expérimentale N° 6) les injections de thyroxine ne parviennent pas à empêcher la chute de la teneur en éosinophiles consécutive à cette carence. Un apport de protéines exogènes semble donc nécessaire pour extérioriser le pouvoir éosinopoïétique de l'hormone.

D'ailleurs ses actions neutropoïétique et érythropoïétique ont été, elles aussi, bien plus prononcées chez les rats en réparation avec le régime à 7 p. 100 de caséine que chez les rats maintenus à un régime sans protéines (Etude N°6).

β) L'action stimulante qu'exerce la thyroxine chez la plupart des rats sur la régénération des organes lymphoïdes et aussi sur la lymphocytose sanguine, a pour pendant l'aggra-

vation de la lymphocytopénie et de l'involution de ces mêmes organes au cours de la carence protéique, à la suite de la thyroïdectomie (études expérimentales N° 1 et N° 2) et la protection de la rate au cours de la même carence par la thyroxine (Etude N° 6).

γ) Le fait que la thyroxine, tout en étant hématopoïétique, n'augmente nullement la reprise de poids des animaux carencés, indique que l'action hématopoïétique est spécifique et n'entre pas simplement dans le cadre d'une activation générale et proportionnée de tous les tissus en voie de reconstitution.

D'ailleurs la confrontation des poids relatifs des organes et tissus après 30 jours de réparation, montre que la thyroxine, tout en favorisant certains d'entre eux (muscle, rate, thymus) retarde ou n'influence pas la régénération d'autres organes tels que le foie, les testicules, les reins.

Cette inégalité d'action se manifeste non seulement en comparant les poids frais mais aussi les poids secs des organes.

2) Effets de l'ACTH -

a) ACTH sans extra-potassium - Les doses quotidiennes de cette hormone ont été les mêmes que celles de la cortisone doses qui avaient suffi à déterminer des effets significatifs chez des rats carencés en protéines (étude expérimentale N° 6).

Néanmoins les injections d'ACTH ont été peut-être trop espacées (deux fois par jour seulement), étant donné la destruction rapide de l'hormone dans l'organisme. D'autre part son administration prolongée a pu amener une inactivation des surrénales par épuisement ce qui expliquerait l'absence de toute hypertrophie de ces glandes chez les animaux traités.

Cependant ces réserves qui expliquent peut-être certains résultats négatifs observés par nous avec l'ACTH (par

exemple l'absence de toute action nocive sur la reprise pondérale ou sur la lymphopoïèse) ne jouent évidemment pas pour les résultats positifs tels que la stimulation de l'érythropoïèse, attestée aussi bien par les numérations des érythrocytes que par les déterminations de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

D'ailleurs l'action érythropoïétique de l'ACTH a été déjà démontrée par nous et par d'autres au cours du traitement des maladies rhumatismales (HENCH et coll. (61), LAYANI, ASCHKENASY et coll. (72)), des leucémies (PEARSON et ELIEL (91)) ou d'autres affections (cf. (10)).

Cependant nos résultats expérimentaux ne cadrent pas du tout avec l'effet plutôt défavorable exercé sur les érythrocytes et sur l'hémoglobine par la cortisone en régime sans protéines, effet que nous avons mis en évidence dans notre étude N° 6.

Or, en clinique la cortisone est aussi érythropoïétique que l'ACTH. Par conséquent il ne s'agit pas là d'une différence d'effets de deux hormones distinctes mais plutôt d'une modification de leur action sous l'effet du régime, l'absence de protéines dans l'alimentation empêchant apparemment le pouvoir érythropoïétique de la cortisone de se manifester.

- L'absence de toute action stimulante des injections d'ACTH sur la neutropoïèse et de tout effet inhibiteur durable de cette hormone sur la régénération des lymphocytes et des éosinophiles semblent au premier abord en désaccord avec des données tant cliniques qu'expérimentales.

A la vérité, une chute des taux des éosinophiles et des lymphocytes a été démontrée jusqu'ici surtout après une injection unique d'ACTH, tant chez les animaux de laboratoire (DOUGHERTY et WHITE (46)), que chez l'Homme (HILLS et coll. (62)) ; ASCHKENASY (11)).

En revanche des injections répétées sont chez l'Homme soit sans action notable sur les lymphocytes et les éosinophiles (SPRAGUE et coll. (112); LAYANI, ASCHKENASY et coll. (72); EDGCUMBE et HUSAIN (48)), soit même franchement stimulantes, ceci à l'égard de la lymphopoièse (72).

En expérimentation, certains auteurs ont retrouvé l'action lympho- et éosinopénisante de l'ACTH même à la suite d'injections répétées, mais seulement à condition que les doses quotidiennes soient élevées (ASLING et coll. (26), LARIZZA et NOTARIO (70)). Cependant d'autres auteurs insistent sur le caractère transitoire de la lymphopénie et de l'éosinopénie (YOFFEY et BAXTER (120) ; PALMER et coll. (90)) et remarquent également que l'atrophie des organes lymphoïdes ne se maintient pendant toute la durée du traitement à l'ACTH que si les doses sont élevées (YOFFEY et BAXTER (120), ANTOPOL (2)).

La richesse du régime en protéines influe elle aussi, certainement sur les effets d'un traitement prolongé à l'ACTH. On peut le supposer par analogie avec ce qu'on sait pour la cortisone qui, en régime sans protéines, détermine une réduction quantitative extrême des lymphocytes et des éosinophiles, malgré la longue durée de son administration (Etude N° 6) alors qu'en régime équilibré cette même hormone ne produit qu'une lympho- et éosinopénie transitoires (11,62).

b) ACTH avec extra-potassium - La désintégration tissulaire au cours des carences protéiques entraîne une déperdition du potassium cellulaire ; c'est pourquoi on a affirmé que la substitution à l'eau de boisson d'une solution de KCl était à elle seule suffisante pour accélérer considérablement la réfection pondérale des rats après inanition protéique -(CANNON et coll. (30)).

Etant donné que l'ACTH augmente de son côté l'excrétion de potassium (cela du fait même de l'action catabolisante

de l'hormone sur les tissus), le groupe recevant du KCl doit, à tous les points de vue, se trouver favorisé par rapport au groupe à l'ACTH sans KCl.

Et de fait, la mortalité qui est très élevée dans le premier groupe à l'ACTH (sans KCl) (Gr. IV) est très faible dans le second (avec KCl) (Gr. V).

Cependant parmi les rats survivants, ceux à l'extra-potassium ne sont favorisés que pour certaines fonctions et non pour d'autres.

Ainsi le potassium n'exerce aucune action favorable sur l'érythropoïèse : l'ascension des taux érythrocytaires, de l'hémoglobine et de l'hématocrite est même plus lente en présence qu'en absence de KCl. Ce résultat est d'autant plus surprenant, que, étant donné la richesse des globules rouges en potassium, l'apport de ce dernier aurait dû a priori favoriser tout spécialement la régénération des érythrocytes.

En revanche le potassium semble stimuler chez la plupart des rats la néoformation des neutrophiles.

En réalité les écarts individuels trop importants ne permettent guère une conclusion définitive.

3) Effets du propionate de testostérone -

a) Si l'on fait abstraction de la mortalité élevée, due manifestement à une action toxique encore inexpliquée de la testostérone, on ne peut nier que cette hormone accélère la reprise de poids chez les rats qui pour une raison obscure ont su résister à cette toxicité.

C'est vers le 21ème jour que la stimulation de la reprise de poids est la plus nette, alors qu'après 30 jours l'écart entre les rats à l'hormone mâle et les témoins à l'huile d'olive commence déjà à s'atténuer.

C'est là une confirmation de la notion bien connue actuellement (cf. (15)), que l'action favorable exercée par

les androgènes tant sur le poids que sur le bilan azoté n'est que temporaire et qu'elle s'épuise lorsqu'on poursuit les injections pendant longtemps.

La confrontation des études expérimentales N° 6 et 8 et des constatations d'autres auteurs (KOCHAKIAN et MARK (66)) montre en outre que cette action anabolisante dépend (dans une certaine mesure) de l'importance de l'apport alimentaire de protéines : nulle avec un régime sans azote (Etude N° 6), l'action n'est que très modérée avec 7 p. 100 de caséine (Etude N° 8), comparativement à ce qu'on observe avec des régimes riches en protéines (66)

b) Aucun doute n'est possible sur l'effet activant exercé par la testostérone sur l'érythropoïèse des rats qui ont résisté à l'action toxique de cette hormone.

Cependant, tout comme la thyroxine, la testostérone favorise le maintien de la microcytose et de l'hypochromie carentielles. Or, il est surprenant de constater comme l'a montré notre étude N° 2 bis, que l'orchidectomie accentue, elle aussi le caractère microcytique de l'anémie protéoprive.

L'action stimulante exercée par l'hormone mâle sur la régénération des neutrophiles l'emporte encore sur son action érythropoïétique. Or rien de semblable n'a été observé par nous après injections de cette même hormone lorsque le régime était entièrement démunie de protéines (étude N° 6).

Donc, ~~avant~~ pour la testostérone que pour la thyroxine, il faut un apport exogène de protéines pour permettre à l'action neutropoïétique de s'extérioriser.

Un apport alimentaire de protéines est encore plus déterminant pour l'action de la testostérone sur les lymphocytes.

En effet on est frappé par l'opposition existant entre l'action nulle ou même favorable exercée sur la lympho-

poïèse par le propionate de testostérone chez les rats se réparant après une carence, avec 7 p.100 de caséine et la chute significative de la lymphocytose sanguine provoquée par la même hormone en régime privé de protéines (étude N° 6).

D'ailleurs cette opposition se retrouve dans l'action des androgènes sur la rate : atrophie poussée à l'extrême en régime sans protéines, absence de tout effet nocif en régime de réparation à 7 p. 100 de caséine.

Devant ces données la notion d'une action lympholytique des androgènes demande à être révisée. Sans doute varie-t-elle d'amplitude selon la richesse du régime en azote et dépend-elle probablement aussi, comme tous les autres effets des androgènes, de la durée du traitement et de la dose totale de l'hormone.

Il se pourrait en effet que tout comme pour l'ACTH, pourtant éminemment toxique pour les organes lymphoïdes, la continuation prolongée des injections finisse par provoquer une hyperplasie réactionnelle de la rate et des ganglions (mais non du thymus), cela à condition que l'organisme dispose d'un minimum de matériaux de construction protéiques.

- Alors que les effets sur les neutrophiles et les lymphocytes peuvent être favorables en cas d'apport protéique suffisant tout en étant nuls ou nocifs en l'absence de protéines, l'action d'un traitement à la testostérone sur les éosinophiles est toujours défavorable, autant en régime à 7 p.100 de caséine qu'en inanition protéique.

Le fait que l'ACTH elle-même ne partage pas avec la testostérone cette action éosinopénisante prolongée, milite contre l'hypothèse de l'intervention d'un relais hypophysaire ou corticosurrénalien dans l'action de l'hormone mâle et empêche d'assimiler cette dernière à un simple stimulus d'alarme.

c) Il est instructif de noter que l'action anabolisante de

l'hormone mâle ne porte pas du tout sur l'ensemble des tissus et organes : certains d'entre eux -tels que le foie ou le muscle squelettique) ne sont pas influencés (ceci confirme le travail récent de SCOW (106)); d'autres (le thymus) sont même franchement lésés par les androgènes.

L'action hématopoïétique de la testostérone représente donc au même titre que la stimulation de certains organes, un effet anabolisant spécifique et électif de cette hormone.

4) Effets du benzoate d'oestradiol -

a) De toutes les hormones essayées c'est l'oestradiol qui a été le plus favorable à la survie des animaux et la reprise de poids n'a pas été inférieure à celle observée chez les rats survivants du groupe à la testostérone.

N'ayant pas établi de bilan ni comparé la richesse en azote des carcasses dans les divers groupes, nous ne pouvons pas dire si l'action favorable des oestrogènes s'explique seulement par une augmentation des dépôts graisseux ou une rétention d'eau ou bien par une stimulation de l'anabolisme protéique.

b) A l'opposé de ce qu'on a vu pour les androgènes, l'érythro- et la neutropoïèse ne font pas partie des fonctions favorisées par les oestrogènes qui n'influencent pas ou retardent même quelquefois la reconstitution des taux érythrocytaires et surtout des taux des neutrophiles.

5) Effets de la préparation somatotrope -

a) Nous ne voyons pas encore d'explication à la léthalité importante et à l'échec à peu près constant de la réparation chez les rats ayant reçu des doses élevées de notre préparation somatotrope.

L'installation d'un diabète ne peut être affirmée

faute d'examens des urines. De toute façon cette éventualité n'expliquerait pas l'extrême aggravation des lésions sanguines.

Cependant, ces lésions rappellent les résultats de DUCOMMUN et coll. (47) qui ont produit avec cette même hormone une anémie hémolytique, et aussi ceux de GAEBLER et MATHIES (55) qui signalent une aggravation de l'anémie des rats hypophysectomisés à la suite des injections d'hormone somatotrope.

CRAFTS (39) se contente de montrer l'inefficacité de cette hormone à l'égard de l'anémie hypophysoprive. De même LARIZZA et NOTARIO (70) n'observent avec une préparation pharmaceutique identique à la nôtre, aucune modification sanguine après 20 injections de 2,5 ou de 5 Unités-Rat chez des cobayes normaux.

A la lumière de toutes ces données, c'est donc plutôt la stimulation de l'érythropoïèse telle que nous l'avons observée avec des doses modérées d'hormone somatotrope qui semble paradoxale.

Cette hormone, se comporterait-elle comme les oestrogènes qui, tout en étant anémiantes à doses élevées, seraient érythropoïétiques à doses faibles (FEUCHTINGER (50) et cf. (10)) ?

Si les résultats négatifs des auteurs italiens s'expliquent peut-être par l'emploi d'animaux normaux et non d'animaux anémiques, le désaccord entre nos résultats et ceux des auteurs américains (39,55) pourrait être attribué à la fois à la différence de doses et à la dissemblance des préparations utilisées.

Conclusions de l'étude expérimentale N° 8

Lorsqu'on soumet des rats qui ont été pendant long-

temps entièrement privés de protéines, à un régime de réparation ne comportant que 7 p. 100 de caséine, on n'obtient après 30 jours qu'une réparation très incomplète du poids somatique et de l'hématopoïèse.

D'autre part les poids relatifs des organes présentent encore après ce délai de nombreuses anomalies en rapport avec la carence protéique, à savoir l'hypertrophie relative du foie, des reins et des surrénales et l'atrophie des vésicules séminales et du thymus. En revanche la rate, atrophiée au cours de la carence, récupère après 30 jours de réparation même partielle, un poids relatif normal.

Aussi bien la reconstitution de l'hématopoïèse que la régénération de divers organes sont considérablement modifiées par l'administration d'hormones.

Ainsi la thyroxine, tout en ne modifiant pas la reprise pondérale, accélère habituellement la réparation de l'anémie et de la leucopénie, surtout de la neutro- et de l'éosinopénie. En même temps elle favorise la reconstitution des muscles squelettiques et des organes lymphoïdes.

L'ACTH administrée sans apport supplémentaire de potassium, est cause d'une mortalité importante.

Cependant, les rats survivants n'accusent aucun retard dans leur reprise de poids et présentent même une réparation accélérée de leur anémie, alors que celle de la leucopénie n'est ni favorisée ni retardée. Il n'y a pas non plus d'inhibition de la régénération des organes lymphoïdes.

L'administration de potassium aux rats recevant de l'ACTH empêche presque complètement les décès au cours du traitement et favorise la régénération des neutrophiles mais réduit en revanche l'efficacité érythropoïétique de l'hormone.

Le propionate de testostérone entraîne, tout comme l'ACTH sans potassium, de nombreux décès parmi les rats en

réparation.

Cependant, les animaux survivants reconstituent plus vite leur poids que les témoins recevant de l'huile d'olive; il en est de même pour les taux de leurs érythrocytes et de leurs neutrophiles. Seule la régénération des éosinophiles est entièrement inhibée par l'hormone.

Parmi les organes et tissus autres que la moelle osseuse, les plus favorisés par les androgènes, se trouvent naturellement les organes génitaux accessoires mais aussi les testicules, les reins et les glandes salivaires.

En revanche le thymus ne se reconstitue pas du tout. La rate n'est pas influencée et il en est de même pour le muscle squelettique, ceci contrairement à ce qu'on attendrait de la soi-disant action myotrophique des androgènes.

Le benzoate d'oestradiol n'est nullement inférieur aux androgènes en ce qui concerne la reprise pondérale et contrairement à ces derniers, ne provoque pas de mortalité excessive parmi les rats en réparation.

En revanche l'hormone femelle n'exerce aucune action favorable sur la réparation de l'anémie et inhibe même celle de la neutropénie carentielle.

Les effets de l'oestradiol sur les organes sont soit peu importants soit franchement opposés à ceux de la testostérone (atrophie des testicules, des vésicules séminales et des reins).

L'hormone somatotrope est très nocive pour la réparation des animaux carencés, lorsqu'elle est administrée à doses élevées.

Si elle est relativement peu concentrée, elle n'influe pas sur la reprise pondérale et stimule même la réparation de l'anémie protéoprive.

En terminant, on ne doit pas perdre de vue que dans cette étude expérimentale toutes les hormones ont été éprouvées sur des animaux recevant un régime insuffisamment pourvu en protéines.

Cette condition a probablement facilité l'analyse des résultats hématologiques, en étalant dans le temps la réparation sanguine, mais elle n'a peut-être pas permis d'observer dans leur amplitude maxima les effets anabolisants spécifiques des diverses hormones sur les organes.

C'est pourquoi nous envisageons de refaire ultérieurement une étude semblable, le régime de réparation étant cette fois-ci largement pourvu en protéines.

CONCLUSIONS GENERALES

Quelle que soit la complexité des problèmes abordés dans ce travail et les difficultés d'interprétation de certaines de nos expériences, nous croyons néanmoins que ces dernières ont donné suffisamment de résultats probants pour permettre de répondre aux questions que nous nous étions posées au départ.

I. La première de ces questions était de savoir si les lésions sanguines des carences protéiques ne résultent pas, ne serait-ce que partiellement, d'une désorganisation de quelques relais endocriniens.

La réponse est affirmative puisque nos expériences conduisent à attribuer - seulement en partie, il est vrai - l'anémie et la leucopénie d'origine protéoprive à la fois à une inactivation de la thyroïde et de la glande interstitielle des testicules et à une hyperactivité des surrénales,

A - L'hypothèse d'une inhibition thyro-testiculaire est étayée par les résultats suivants :

1° Aussi bien la thyroïde que les testicules présentent au cours de la carence protéique une réduction de leur sécrétion hormonale : ceci est attesté pour la thyroïde par l'examen histologique et par la mesure de l'activité thyroïdienne de l'hypophyse ; pour les testicules par les altérations histologiques de ces glandes et par l'atrophie précoce et élective des organes génitaux accessoires.

2° Les délais d'apparition de l'anémie carencielle peuvent

être écourtés chez le Rat mâle par la suppression de la thyroïde, retardés au contraire par l'administration de thyroxine ou de testostérone; certaines particularités hématologiques de cette anémie sont, elles-aussi, amplifiées par la suppression de ces glandes (par exemple la réaction normoblastique de la moelle osseuse par la thyroïdectomie, la microcytose par l'orchidectomie) et sont au contraire atténuées par les hormones (par exemple les normoblastoses médullaires et sanguines par la thyroxine).

3° La leucopénie carentielle est, elle aussi, aggravée souvent par la thyroïdectomie. Il en est de même pour l'involution des organes lymphoïdes.

En revanche, les injections de thyroxine s'opposent tant à la neutropénie qu'à la lymphocytopénie en même temps qu'elles atténuent l'atrophie des organes lymphoïdes.

B - L'hypothèse d'une hyperactivité corticosurrénalienne se justifie par les constatations suivantes :

1° Les surrénales accusent au cours de l'inanition protéique une hypertrophie relative qui correspond histologiquement à l'hyperplasie de leur corticale.

2° L'anémie carentielle est légèrement aggravée par la cortisone.

3° Les effets de la cortisone sur la leucopoïèse se superposent à ceux de la carence protéique; c'est pourquoi l'administration de cette hormone amplifie considérablement la leucopénie carentielle, autant la neutropénie que la lymphocyto- et l'éosinopénie. Il en est de même pour l'involution des organes lymphoïdes.

En revanche, la surrénalectomie empêche tout effet nocif de la carence protéique sur les lymphocytes et protège,

d'une façon incomplète et irrégulière, il est vrai, les organes lymphoïdes, surtout les ganglions lymphatiques.

4° L'inanition protéique ou des régimes très pauvres en protéines ne peuvent pas être supportés pendant longtemps par des animaux privés de leurs surrénales, alors que la surrénalectomie n'empêche nullement une survie prolongée avec un régime bien pourvu en protéines. L'organisme carencé a donc apparemment un besoin plus grand de ses surrénales qu'un organisme normal.

Malgré tous les arguments que nous venons d'énumérer, ce serait commettre une erreur que de surestimer la part que prennent à la genèse des lésions sanguines carentielles l'inhibition de la thyroïde ou des gonades et l'hyperactivité des cortico-surrénales. En effet bien des constatations contraires amenuisent singulièrement l'étendue du rôle joué par ces trois glandes.

- Ainsi, en ce qui concerne le rôle de la thyroïde, c'est tout d'abord la découverte que seuls la rats mâles et non pas les femelles voient leur anémie carentielle s'aggraver à la suite de la thyroïdectomie.

C'est ensuite le caractère incomplet de la protection exercée par la thyroxine à l'égard des organes lymphoïdes, l'involution carentielle de ces organes atteignant une amplitude assez notable même chez des rats traités avec cette hormone.

Quant à l'intervention des androgènes, la note discordante est représentée par la dissociation entre l'action favorable exercée par ces hormones sur l'érythropoïèse et l'action nocive qu'elles exercent sur les lymphocytes et sur les organes lymphoïdes.

Nous avons vu également que si l'orchidectomie

accentue certains caractères de l'anémie par inanition protéique, elle empêche au contraire l'atrophie carentielle du thymus et de la rate et la lymphocytopénie sanguine.

Ainsi les sécrétions thyroïdiennes et testiculaires n'exercent que des actions fragmentaires et parfois antagonistes et peuvent se comporter d'une façon différente à l'égard des lésions carentielles selon qu'il s'agit de mâles ou de femelles, de lésions des globules rouges ou des globules blancs.

- L'hypothèse d'une hyperactivité des cortico-surrénales ne permet guère de combler les lacunes qui subsistent après l'analyse critique du rôle de la thyroïde et des gonades mâles.

Nous avons vu en effet que la surrénalectomie ne protège que partiellement contre l'involution de la rate et du thymus et qu'elle n'empêche pas non plus la chute du taux des éosinophiles.

A la vérité, aucune des anomalies sanguines de la carence protéique ne s'explique complètement par une seule des perturbations hormonales étudiées.

Interviennent-elles simultanément, aboutissant à un déséquilibre particulier qui ne s'est pas trouvé réalisé dans nos expériences ?

Ou bien existe-t-il d'autres troubles endocriniens non individualisés tels que le tarissement d'une hormone hypophysaire spécifiquement hématopoïétique dont quelques-uns envisagent l'existence ?

II. La deuxième question que nous nous sommes posée au début, a été de savoir si la réparation des lésions sanguines d'origine carentielle est elle aussi contrôlée par les glandes endocrines.

Ici la réponse est encore affirmative et elle l'est

avec bien moins de restrictions que celle concernant la régulation de l'anémie carentielle elle-même.

En effet nous avons montré que le rythme de la régénération des organes hématopoïétiques et des cellules sanguines peut être entièrement bouleversé par l'administration de diverses hormones.

Ainsi une supplémentation en thyroxine tend à accélérer la régénération de toutes les lignées sanguines; les injections d'androgènes activent surtout l'érythro- et la neutropoïèse mais inhibent la néoformation des éosinophiles.

L'ACTH et l'hormone somatotrope (mais cette dernière seulement à des doses relativement faibles) activent elles aussi l'érythropoïèse alors qu'elles demeurent sans action nette sur la leucopoïèse.

Enfin les oestrogènes sont dépourvus de toute action significative sur la réparation de l'anémie et retardent celle de la neutropénie carentielle.

Dans l'ensemblés nos recherches aboutissent à la conclusion que les lésions sanguines produites par la privation de protéines sont l'aboutissement de modifications biochimiques complexes dans lesquelles une part non négligeable revient à l'inhibition ou encore à l'activation de certaines glandes endocrines, perturbations qui sont, elles-mêmes provoquées par cette carence.

La démonstration d'une intervention hormonale dans la genèse de l'anémie et de la leucopénie par carence protéique, ainsi que la mise en évidence du rôle que jouent les hormones dans la réparation de ces lésions sanguines, constituent les principaux résultats de notre travail.

Les autres constatations concernant divers effets spécifiques des hormones sur certains organes, effets dont

beaucoup n'étaient pas connus jusqu'ici, représentent à nos yeux des bases de départ valables pour des investigations ultérieures.

=====

B I B L I O G R A P H I E ^(x)

- 1) v. ALLEN (C.M.): Ein neuer Hämatokrit.
Münch. med. Wchsch., 1926, 73, 1890.
- 2) ANTOPOL (W.): Anatomic changes produced in mice treated with
excessive doses of cortisone.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1950, 73,
262-265.
- 3) ARNOLD (O.): Über die Wirkung des synthetischen Brunststoffes
Diaethylstilboestrol auf das Knochenmark
und Blut des Hundes.
Klin. Wchsch., 1939, 18, 891-892.
- 4) ARNOLD (O.), HAMPERL (H.), HOLTZ (F.), JUNKMANN (K.) und MARX
(H.) - Über die Wirkung des Follikelhor-
mons auf Knochenmark und Blut bei Hunden.
Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 1937,
186, 1-24.
- 5) ARULLANI (C.): Modificazioni del sangue circolante e del
midollo osseo sotto l'influenza di principi
tiroidei e di alcool.
Minerva med., 1935, 2, 14-18.

(x) Nous avons cru pouvoir réduire le nombre des références ayant
trait à l'intervention des glandes endocrines et au rôle des
protéines dans l'hématopoïèse, une bibliographie importante
sur ces deux sujets (535 et 153 références) ayant été réunie
par nous dans des rapports récemment parus (10, 12).

- 6) ARVY (L.); ASCHKENASY (A.), ASCHKENASY-LELU (P.) et GABE (M.)
Retentissement d'un régime prolongé d'ina-
nition protéique sur les glandes génitales
du Rat femelle.
C.R. Soc. Biol., 1946, 140, 730-732.
- 7) ASCHKENASY (A.) : Contribution à l'étude du métabolisme de
base dans les maladies du sang et de la
rate.- Thèse de Médecine de Paris, 1939.
136 p. Jouve éd.
- 8) ASCHKENASY (A.) : Etude sur l'anémie expérimentale par ina-
nition protéique chez le Rat. Les altéra-
tions du sang, de la moelle osseuse et de
la rate. Les relations avec l'évolution
du cycle oestral.
Le Sang, 1946, 17, 34-61.
- 9) ASCHKENASY (A.) : Le myélogramme du Rat blanc adulte.
Le Sang, 1946, 17, 399-406.
- 10) ASCHKENASY (A.) : Maladies des globules rouges et désordres
endocriniens. Le rôle des glandes endo-
crines dans l'érythropoïèse.
111 p. Paris, 1952. Doin éd.; Le Sang,
1952, 23, 89-195.
- 11) ASCHKENASY (A.) : Effets comparés d'une injection unique
d'hormone corticotrope ou de cortisone
sur les cellules sanguines et sur la moelle
osseuse de l'Homme.
Sem. Hôp., 1952, 28, 1125-1130.
- 12) ASCHKENASY (A.) : Données actuelles sur le rôle des protéi-
nes dans la formation des cellules san-
guines.
2e Congrès intern. de Biochimie, Sympo-
sium sur la Biochimie de l'Hématopoïèse,
p. 67-87. Paris 1952, Sedes éd.

- 13) ASCHKENASY (A.) : Action de la testostérone, de la thyroxine et de la cortisone sur l'ingestion alimentaire, la chute de poids et l'état des organes chez le Rat carencé en protéines. Ann. d'Endocrinol., 1953, 14, 353-365.
- 14) ASCHKENASY (A.) et ASCHKENASY-LELU (P.) : Etude sur la réparation pondérale et sanguine de l'inanition protéique. Arch. Sc. physiol., 1947, 1, 225-255; Le Sang, 1947, 18, 544-560.
- 15) ASCHKENASY (A.) et ASCHKENASY-LELU (P.) : Données récentes sur le rôle des androgènes dans le métabolisme azoté et dans la formation des tissus. Rapport à la 2e Réunion des Endocrinolog. de langue franc., Paris, Juillet 1953.-Endocrinologie sexuelle. Questions d'actualité, p. 181-204. Masson éd.
- 16) ASCHKENASY (A.), ASCHKENASY-LELU (P.) et ROLLAND (G.J.) : Influence de la nature de l'apport hydrocarboné de la ration sur la réparation du Rat carencé en protéines. C.R. Soc. Biol., 1949, 143, 382-384.
- 17) ASCHKENASY (A.), ASCHKENASY-LELU (P.) et ROLLAND (G.J.) : Nouvelles études sur l'action anabolisante de l'acide ptéroylglutamique et des extraits hépatiques antipernicieux dans la réparation de rats carencés en protéines. Bull. Soc. Chim. biol., 1949, 31, 1451-1465.
- 18) ASCHKENASY (A.) et BENHAMOU (J.P.) : Etude comparée de l'action anabolisante de la méthiomine et de la cystine en régime pauvre en protéines. Répartition anatomique de l'augmentation

de poids réalisée par les deux acides aminés soufrés.

Bull. Soc. Chim. biol., 1950, 32, 657-671.

- 19) ASCHKENASY (A.), BENHAMOU (J.P.) et ROLLAND (G.J.) : Effets de la méthiomine et de la cystine sur la thyroïde et sur l'activité thyroïdienne des hypophyses de rats partiellement carencés en protéines.

C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 44-48.

- 19 bis) ASCHKENASY (A.) et DRAY (F.) : Action de quelques hormones sur la reprise du poids et sur la régénération des organes après inanition protéique expérimentale.

C.R. Soc. Biol., 1953, 147, 1722-1726.

- 19 ter) ASCHKENASY (A.) et DRAY (F.) : Action de quelques hormones sur la réparation de l'anémie et de la leucopénie produites par la carence en protéines.

C.R. Soc. Biol., 1953, 147, 1781-1786.

- 20) ASCHKENASY (A.), HECAEN (H.) et REBUFAT (P.) : Etude sur la cytologie du sang et de la moelle osseuse dans les tumeurs de l'hypophyse.

Ann. de Médec., 1952, 53, 493-509.

- 21) ASCHKENASY (A.) et PARIENTE (P.) : Comparaison des actions anabolisantes et hématopoïétiques de la Vitamine B₁₂, de la méthiomine et d'un extrait hépatique antipernicieux sur la réparation de l'inanition protéique.

Rev. d'Hématol., 1951, 6, 166-183.

- 22) ASCHKENASY (A.) et PARIENTE (P.) : Influence de la thyroïdectomie sur le sang et sur le poids des organes dans l'inanition protéique et dans

un régime équilibré.

C.R. Ac. Sc., 1952, 234, 1909-1911.

- 23) ASCHKENASY (A) et PARIENTE (P.) : Effets de l'orchidectomie sur le sang et sur le poids des organes dans l'inanition protéique et dans un régime équilibré.

C.R. Soc. Biol., 1952, 146, 658-660..

- 24) ASCHKENASY (A.), POLONOVSKI (C.) et ROLLAND (G.J.) : Action de la méthiomine sur les altérations sanguines et tissulaires de l'intoxication expérimentale par les sulfamides en régime pauvre en protéines.

J. Physiol. (Paris), 1949, 41, 469-489.

- 25) ASCHNER (B.) : Uber die Funktion der Hypophyse.

Pflügers Arch. ges. Phys., 1912, 146, 1.

- 26) ASLING (C.W.); REINHARDT (W.O.) a. LI (C.H.) : Effects of adrenocorticotrophic hormone on body growth, visceral proportions, and white blood cell counts of normal and hypophysectomized male rats.

Endocrinology, 1951, 48, 534-547.

- 27) BALDINI (M.) u. MAURI (C.) : Experimentelle Untersuchungen über die Existenz eines myelotropen Hormons der Schilddrüse.

A. haematol., 1953, 10, 1-18.

- 28) BERG (W.N) : Blood cell counts. Their statistical interpretation.

Am. Rev. Tuberculosis, 1945, 52, 179-220.

- 29) BRENNER (L.O.); WAIFE (S.O.) a. WOHL (M.G.) : Eosinophile response in chronic disease and malnutrition.

J. Lab. a. clin. Med., 1951, 37, 593-596.

- 30) CANNON (P.R.), FRAZIER (L.E.) a. HUGHES (R.H.) : Influence of potassium on tissue protein synthesis. Metabolism, 1952, 1, 49-57.
- 31) CASTRODALE (D.), BIERBAUM (O.), HELWIG (E.B.) a. MAC BRYDE (C.M.) : Comparative studies of estradiol and stilbestrol upon the blood, liver and bone marrow. Endocrinology, 1941, 29, 363-372.
- 32) CHIODI (H.) : The relationship between the thymus and the sexual organs. Endocrinology, 1940, 26, 107-116.
- 33) CLAVERT (J.) : Etude de l'action de la folliculine sur le métabolisme du calcium et sur le squelette chez les oiseaux. Alger, 1942.
- 34) CONTOPOULOS (A.N.), VAN DYKE (C.D.), SIMPSON (M.E.), GARCIA (J.F.), HUFF (R.L.), WILLIAMS (B.S.) a. EVANS (H.M.) : Increase in circulating red cell volume after oral administration of pituitary anterior lobe. Blood, 1953, 8, 131-139.
- 34 bis) COURRIER (R.) : Réactions histologiques du corps thyroïde des animaux soumis à l'alimentation thyroïdienne. C.R. Soc. Biol., 1924, 118, 1274-1276.
- 35) COURRIER (R.) et RAYNAUD (R.) : Modifications génitales chez les animaux à croissance arrêtée par la déficience en lysine. C.R. Soc. Biol., 1932, 109, 881-883.
- 36) CRAFTS (R.C.) : Effects of endocrines on formed elements of blood ; effects of hypophysectomy, thyroidectomy and adrenalectomy on the blood of

- the adult female rat.
Endocrinology, 1941, 29, 596-605.
- 37) CRAFTS (R.C.) : Effects of hypophysectomy, castration and testosterone propionate on hemopoiesis in the adult male rat.
Endocrinology, 1946, 39, 401-413.
- 38) CRAFTS (R.C.) : The effects of a highprotein diet on the anemia induced by hypophysectomy in adult female rats.
Anat. Rec., 1949, 103, 436 ;
Endocrinology, 1949, 45, 159-169.
- 39) CRAFTS (R.C.) : The effect of growth hormone on the anemia induced by hypophysectomy in adult female rats.
Endocrinology, 1953, 53, 235-237.
- 40) CROTTI (A.) : Thyroid and Thymus.
2e ed., Philadelphia, 1922. Lea et Febiger éd.
- 41) DAFT (F.S.) : Pteroylglutamic acid ("folic acid"), liver extract, and amino acids in treatment of granulocytopenia in rats.
Pub. Health Rep., 1947, 62, 1785-1792.
- 42) DAFT (F.S.), KORNBERG (A.), ASHBURN (L.L.) a. SEBRELL (W.H.) : Granulocytopenia in rats given thiourea and thyroxin. The therapeutic effect of L. casei factor.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1946, 61, 154.
- 43) D'ANGELO (S.A.), GORDON (A.S.) a. CHARIPPER (H.A.) ; The effect of inanition on the anterior pituitary adrenocortical inter-relationship in the guinea pig.
Endocrinology, 1948, 42, 399-411.

- 44) DEANE (H.W.) a. Mc KIBBIN (J.M.): Chemical cytology of rat's adrenal cortex in pantothenic acid-deficiency. *Endocrinology*, 1946, 38, 385-400.
- 45) DOUGHERTY (T.F.) a. KUMAGAI (L.F.) : Influence of stress stimuli on lymphatic tissue of adrenalectomized mice. *Endocrinology*, 1951, 48, 691-699.
- 46) DOUGHERTY (T.F.) a. WHITE (A.) : Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function. The role of the pituitary adrenotrophic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood. *Endocrinology*, 1944, 35, 1-14.
- 47) DUCOMMUN (P.) FORTIER (C.) et SELYE (H.) : Effet de l'hormone somatotrophique sur la formule sanguine du rat. *Rev. canad. de biol.*, 1951, 9, 477.
- 48) EDGCUMBE (J.O.P.) a. HUSAIN (O.A.N.): Effects of ACTH and cortisone on the anaemia of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1952, 11, 257-263.
- 49) FELLINGER (K.) u. PFLEGER (R.) : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss der Schilddrüse auf die Erythropoese. *Ztsch. f. ges. exper. Med.*, 1936, 98, 567-572.
- 50) FEUCHTINGER (O.): Follikelhormon und Blutbild. Experimentelle Untersuchungen zur innersekretorischen Regulation der Blutbildung. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmak.*, 1940, 196, 644-670.
- 51) FINKELSTEIN (G.): GORDON (A.S.) a. CHARIPPER (H.A.): The effect of sex hormones on the anemia induced

- by hemorrhage in the rat. .
- 52) FLAKS (J.), HIMMEL (I.) et ZLOTNIK (A.) : Sur l'existence d'une hormone hémopoïétique dans l'hypophyse. Pr. méd., 1937, 45, 1261-1262.
- 53) FLAKS (J.), HIMMEL (I.) et ZLOTNIK (A.) : La polyglobulie provoquée par les extraits de lobe antérieur d'hypophyse prouve l'existence d'une hormone hémopoïétique. Pr. méd., 1938, 46, 1506-1509.
- 54) FÖLDES (E.) : Funktionsstörungen der Schilddrüse und durchschnittliches Volum der roten Blutkörperchen Ztsch. klin. Med., 1924, 100, 268-270.
- 55) GAEBLER (O.H.) a. MATHIES (J.C.) : The effect of growth hormone on hepatic catalase and on cell volume and hemoglobin content of blood in rats. Endocrinology, 1951, 48, 623-630.
- 56) GARCIA (J.F.), VAN DYKE (D.C.), HUFF (R.L.), EIMLINGER (P.J.) a. ODA (J.M.) : Increase in circulating red cell volume of normal and hypophysectomized rats after treatment with ACTH. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1951, 76, 707-709.
- 57) GEIGER (E.), ERSHOFF (B.H.), WASSERMANN (L.) a. EL RAWI (J.) : Effect of hormone therapy on body weight during protein depletion and repletion. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1953, 82, 629-633.
- 58) GOLDSMITH (E.D.), GORDON (A.S.), FINKELSTEIN (G.) a. CHARLTON (B.A.) a. (H.) : A suggested therapy for the prevention of granulocytopenia induced by thiourea. J. am. med. Ass., 1944, 125, 847.

- 59) GORDON (A.S.), PILIERO (S.J.) a. LANDAU (D.) : The relation of adrenal to blood formation in rat.
Endocrinology, 1951, 49, 497-511.
- 60) HALMI (N.S.) a. BOGDANOVE (E.M.) : Effect of estrogen treatment and castration on ACTH content of rat adenohypophysis.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1951, 78, 95-97.
- 61) HENCH (P.S.), SLOCUMB (C.H.), POLLEY (H.F.) a. KENDALL (E.C.) : Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases.
J. am. med., Ass., 1950, 144, 1327-1335.
- 62) HILLS (A.G.), FORSHAM (P.H.) a. FINCH (C.A.) : Changes in circulating leucocytes induced by pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in man.
J. clin. Endocrinol., 1947, 7, 548 (Abstr.).
- 63) JACKSON (A.S.) : Blood picture in 600 cases of goiter; especial reference to effect of iodine and thyroidectomy.
J. amer. med. Ass. 1931, 97, 1954-1956.
- 64) JACOBSON (L.O.) : The effect of estrogens on the peripheral blood and bone marrow of mice.
Endocrinology, 1944, 34, 240-244.
- 65) KISHI (K.) : Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.
Virch. Arch. path. Anat. 1904, 176, 260-313.
- 66) KOCHAKIAN (C.D.) a. van der MARK (W.) : Relationship of protein intake to protein anabolic activity of testostérone propionate.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1952, 79, 74.
- 67) KOCHER (T.) : Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowii mit Beiträgen zur Frühdiagnose und Theorie der Krankheit.
Arch. klin. Chir. 1908, 87, 131-157.

- 68) KORENCHEVSKY (V.) a. HALL (K.) : Correlation between sex hormones, thyroid hormones and desoxycorticosterone as judged by their effects on weights of organs of gonadectomized rats. Biochem. J., 1941, 35, 726-735.
- 69) LARIZZA (P.) : Ormoni sessuali ed emopoiesi. Haematologica, 1944, 26, 1.
- 70) LARIZZA (P.) e NOTARIO (A.) : Ipofisi ed emopoiesi (Ricerche sperimentali). Haematologica, 1952, 36, 399-510 .
- 71) LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.) et MIGNOT (J.) : La thyrotoxicose expérimentale chronique du Cobaye. I. Le système hématopoïétique, le foie, la rate et les glandes endocrines. Ann. d'Endocrinol., 1947, 8, 205-225.
- 72) LAYANI (F.), ASCHKENASY (A.), PAUWELS (R.) et PUYO (G.) : Modifications hématologiques observées chez des malades atteints de polyarthrite chronique évolutive traitée par l'ACTH ou la cortisone. Sem. Hôp. Paris, 1952, 28, 1119-1130.
- 73) MAGATH (T.B.), BERKSON (J.) a. HURN (M.) : Error of determination of erythrocyte count. Am. J. clin. Path., 1936, 6, 568-579.
- 74) MANSFELD (G.) : Blutbildung und Schilddrüse. Beitrag zur Physiologie der Schilddrüse. Pflügers Arch. ges. Physiol., 1913, 152, 23-49.
- 75) MANSFELD (G.) u. SOS (J.) : Über die Beziehungen der Schilddrüse zur perniziösen Anämie. Klin. Wchsch., 1938, 17, 386-389.

- 76) MARDER (S.N.) : Effect of thyroxine on lymphoid tissue mass of adult male mice.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1949, 72, 42-45.
- 77) MARINE (D.), MANLEY (O.T.) a. BAUMAN (E.J.) : The influence of thyroïdectomy, gonadectomy, suprarenalec-
tomy, and splenectomy on the thymus gland of rabbits.
J. exper. Med., 1924, 40, 429-443.
- 78) Mc CULLAGH (E.P.) a. DUNLAP (J.H.) : The blood picture in hyperthyroïdism and in hypothyroïdism.
J. Lab. clin. Med., 1931, 17, 1060-1070.
- 79) Mc CULLAGH (E.P.) a. JONES (R.) : Effect of androgens on blood count of men.
J. clin. Endocrinol., 1942, 2, 243-251.
- 80) MEITES (J.) : Thyroïd and vitamin B₁₂ interactions in the mouse.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1953, 82, 626-628.
- 81) MEYER (O.O.), THEWLIS (E.W.) a. RUSCH (H.P.) : The hypophy-
sis and hemopoiesis.
Endocrinology, 1940, 27, 932-944.
- 82) MOLOMUT (N.), SPAIN (D.H.) a. HABER (A.) : The effect of cortisone on the spleen in mice.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 1950, 73, 416.
- 83) MOYA (F.), PRADO (J.L.), RODRIGUEZ (R.), SAVARD (K.) a. SELYE (H.) : Effect of dietary protein con-
centration upon secretion of adrenocortico-
trophin.
Endocrinology, 1948, 42, 223-229.

- 84) MUEHRCKE (R.C.), SHAPLE (T.W.) a. KARK (R.M.) : Epinephrine eosinopenia in surgically induced Addison's disease.
J. Lab. clin. Med., 1952, 40, 169-173.
- 85) MULINOS (M.G.) a. POMERANTZ (L.) : Hormonal influences on weight of adrenal in inanition.
Am. J. Physiol., 1941, 132, 368-374.
- 86) MULINOS (M.G.) a. POMERANTZ (L.) : The reproductive organs in malnutrition ; effects of chorionic gonadotropia upon atrophic genitalia of underfed male rats.
Endocrinology, 1941, 29, 267-275.
- 87) NORDENSON (N.G.) : Clinical experimental observations on the influence of adreno-corticotrophic hormone and desoxycorticosterone on the peripheral blood and the bone marrow.
Acte med. scand., 1947, suppl. 196, 419-431.
- 88) ORENT-KEILES (E.) : Role of boron in diet of rat.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1940, 44, 199-202.
- 89) ORTEN (U.A.) a. ORTEN (J.M.) : The role of dietary protein in hemoglobin formation.
J. Nutrit. 1943, 26, 21-31.
- 90) PALMER (J.G.), CARTWRIGHT (G.E.) a. WINTROBE (H.M.) : The effects of ACTH and cortisone on the blood of experimental animals.
Proc. 2nd clin. ACTH Conf., 1951, vol. 1, 438-450. New-York. Blakiston.
- 91) PEARSON (O.H.) a. ELIEL (L.P.) : Use of pituitary adreno-corticotropic hormone and cortisone in lymphomas and leukemias.
J. am. med. Ass., 1950, 144, 1349-1353.

- 92) PFEIFFER (C.A.) a. GARDNER (W.U.) : Skeletal changes and blood serum calcium level in pigeons receiving estrogens.
Endocrinology, 1938, 23, 485-491.
- 93) PILIERO (S.J.), LANDAU (D.) a. GORDON (A.S.) : The adrenal gland and hemopoiesis.
Science, 1950, 112, 559.
- 94) PONDER (E.) : Hemolysis and related phenomena. Appendix III. Grune and Stratton éd., New-York.
- 95) PREHEIM (D.V.) : Studies on thyroidectomized rats with reference to lactation and growth.
Endocrinology, 1940, 27, 494-499.
- 96) QUIMBY (F.H.) : Organ weights of rats receiving hormone supplements during recovery from chronic starvation.
Endocrinology, 1948, 92, 263-272.
- 97) QUIMBY (F.H.) : Effects of hormone, vitamin and liver supplements on the appetite and growth of the young rat during recovery from chronic starvation.
Am. J. Physiol., 1951, 166, 566-571.
- 98) QUITTNER (H.), WALD (N.), SUSSMAN (L.N.) a. ANTOPOL (W.) : The effect of massive doses of cortisone on the peripheral blood and bone marrow of the mouse.
Blood, 1951, 6, 513-521.
- 99) RALLI (E.P.) a. DUMM (M.E.) : Nutritional fractions affecting survival in young adrenalectomized rats.
Endocrinology , 1952, 51, 135-141.

- 100) RANDOLPH (T.G.) : Differentiation and enumeration of eosinophils in the counting chamber with a glycol stain ; a valuable technique in appraising ACTH dosage.
J. Lab. clin. Med., 1949, 34, 1696-1701.
- 101) REINHARDT (W.O.) a. WAINMAN (P.) : Effect of thyroidectomy, castration and replacement therapy on thymus, lymph nodes, spleen in male rats.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1942, 49, 257-260.
- 101 bis) RIVERO-FONTAN (J.), PASCHKIS (K.E.), WEST (E.) a. CANTAROW (A.) : Influence of different dietary protein levels in starvation on the endocrine system of male and female rats.
Endocrinology, 1952, 51, 100-109.
- 102) ROBSCHKEIT-ROBBINS (F.S.), MILLER (L.L.) a. WHIPPLE (G.H.) : Hemoglobin and plasma protein production; various proteins, concentrates and digests influence blood protein production in anemia and hypoproteinemia. J. exper. Med., 1946, 83, 463-475.
- 103) RUPP (J.), PASCHKIS (K.E.), a. CANTAROW (A.) : Influence of thyroxine on protein metabolism.
Endocrinology, 1949, 44, 449-453.
- 104) SAINTON (P.), SIMONNET (H.) et BROUHA (L.) : Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale.
Paris, 1942, 2e éd. Masson éd.
- 105) SCHACHER (J.), BROWNE (J.S.L.) a. SELYE (H.) : Effect of various sterols on thymus in adrenalectomized rat.
Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1937, 36, 488-491.

- 106) SCOW (R.O.) : Effect of testostérone on muscle and other tissues and on carcass composition in hypophysectomized, thyroidectomized and gonadectomized male rats.
Endocrinology, 1952, 51, 42-51.
- 107) SELYE (H.) : Thymus and adrenals in response of organism to injuries and intoxications.
Brit. J. exper. Path., 1936, 17, 234-248 ;
Le syndrome général d'adaptation et les maladies de l'adaptation. Ann. d'Endocrinol., 1946, 7, 289-401.
- 108) SHEEHAN (H.L.) : Simmond's disease due to post-partum necrosis of the anterior pituitary.
Quart. J. Med., 1939, 8, 277-309.
- 109) SILVER (S.) : Simmond's disease (cachexia hypophyseopriva). Report of a case with postmortem observations and a review of the literature.
Arch. int. Med., 1933, 51, 175-199.
- 109 bis) SIMPSON (M.E.), MARX (W.), BECKS (H.) a. EVANS (H.M.) : Effect of testostérone propionate on body weight and skeletal system of hypophysectomized rat ; synergism with pituitary growth hormone.
Endocrinology, 1944, 35, 309-316.
- 110) SIPERSTEIN (D.M.) : The effects of acute and chronic inanition upon the development and structure of the testis in the albino rat.
Anat. Rec. 1920, 20, 355-381.
- 111) SMITH (P.E.), SEVERINGHAUS (A.E.) a. LEONARD (S.L.) : The effect of castration upon the sex-stimulating potency and the structure of the anterior pituitary in rabbits.
Anat. Rec., 1939, 57, 177.

- 112) SPRAGUE (R.G.), POWER (M.H.), MASON (H.L.), ALBET (A.),
MATHIESON (D.R.), HENCH (P.S.), KENDALL (E.C.),
SLOCUMB (C.M.) a. POLLEY (H.H.) : Observa-
tions on physiologic effects of cortisone
and ACTH in man.
Arch. int. Med., 1950, 85, 199-258.
- 113) TEPPERMAN (J.), ENGEL (F.L.) a. LONG (C.N.H.) : Review of
adrenal cortical hypertrophy.
Endocrinology, 1943, 32, 373-402.
- 114) THORN (G.W.), FORSHAM (P.H.), PRUNTY (F.T.G.) a. HILLS
(A.G.) : A test for adrenal cortical insuffi-
ciency. Response to pituitary adrenocorticotro-
pic hormone (ACTH) in man.
J. am. med. Ass., 1948, 137, 1005-1009.
- 115) TYSLOWITZ (R.) a. DINGEMANSE (E.) : Effect of large doses
of estrogens on the blood picture of dogs.
Endocrinology, 1941, 29, 817-827.
- 116) VOLLMER (E.P.) a. GORDON (A.S.) : Effect of sex and gona-
dotropic hormones upon the blood picture of
the rat.
Endocrinology, 1941, 29, 828-837.
- 117) WHIPPLE (G.H.) : Hemoglobin and plasma proteins. Their
production, utilization and interrelation.
Am. J. med., Sc., 1942, 203, 477-489.
- 118) WHITE (A.) : Integration of the effects of adrenal cortical,
thyroid, and growth hormones in fasting meta-
bolism.
Rec. Progress in Horm. Res., 1949, 4, 153-187.
N.Y., Acad. Press.
- 119) WHITE (A.) a. DOUGHERTY (T.F.) : Role of the adrenal cortex
and the thyroid in the mobilization of nitro-
gen from the tissues in fasting.
Endocrinology, 1947, 41, 230-242.

- 120) YOFFEY (J.M.) a. BAXTER (J.S.) : Some effects of pituitary adrenotropic hormone, extract of suprarenal cortex and colchicine on haemopoietic system. J. Anat., 1946, 80, 132-138.
- 121) ZECKWER (J.T.) : Response to tissue injury of lymphoid tissue previously altered by castration, thyroidectomy and thyroid feeding. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1945, 60, 66-68.
-

TABLE DES MATIERES

Pages

Introduction et Historique

Chapitre I

- Lésions sanguines par carence protéique 6
 - 1) Carences incomplètes en protéines 7
 - 2) Carence complète en protéines 8
 - 3) Réparation des lésions sanguines produites par la carence protéique, en fonction de : 10
 - 1° la concentration du régime de réparation en protéines;
 - 2° la nature du constituant hydrocarboné du régime;
 - 3° la présence de l'acide folique et de la vitamine B₁₂

Chapitre II

- Intervention des glandes endocrines dans l'hématopoïèse 14
 - 1) La thyroïde ; 2) Les gonades; 3) Les surrénales; 4) L'hypophyse.

Chapitre III

- Retentissement des carences protéiques sur les glandes endocrines 22
 - 1) La thyroïde; 2) Les gonades; 3) Les cortico-surrénales; 4) L'hypophyse.

Recherches personnelles

Première partie

Technique générale des expériences

1) Choix de l'animal	31
2) Techniques hématologiques	32
1. Méthodes utilisées	
2. Précision des méthodes et causes d'erreur	
3. Signification des résultats hématologiques	
3) Composition des régimes et contention des animaux	37
4) Investigations endocrinologiques. Valeur des méthodes utilisées.	38

Deuxième partie

Influence de la suppression des glandes endocrines sur l'évolution des altérations sanguines carentielles.

Chapitre I

<u>Conséquences de la thyroïdectomie.</u>	42
1) Effets de la thyroïdectomie sur les lésions carentielles dans les deux sexes (Etude expérimentale N° 1).	43
2) Effets de la thyroïdectomie sur les lésions carentielles chez des mâles normaux, des castrats et des castrats recevant des injections d'oestrogènes (Etude expérimentale N° 2).	45

Chapitre II

Conséquences de l'orchidectomie (Etude expérimentale
N° 2 bis).

59

Chapitre III

Conséquences de la surrénalectomie

64

- 1) Régime sans protéines (Etudes expérimentales
N° 3 et 3 bis).
- 2) Régimes à 2 p. 100 de caséine (Etude expér. N° 4)
- 3) Régime à 4 p. 100 de caséine (Etude expér. N° 5)

Troisième partie

Influence de l'administration de certaines hormones sur
l'évolution des altérations sanguines carentielles (Etude
expérimentale N° 6).

81

Quatrième partie

Influence de la thyroïdectomie sur la réparation des
lésions sanguines carentielles (Etude expérimentale N° 7)

92

Cinquième partie

Influence de l'administration de certaines hormones sur
la régénération sanguine après inanition protéique
(Etude expérimentale N° 8)

96

Conclusions générales

122

Bibliographie

128

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Données actuelles sur le rôle de la Vitamine B₁₂ dans le métabolisme des protéines

Vu et approuvé :

Paris, le 14 Mai 1954.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

Vu et permis d'imprimer :

Paris, le 17 Mai 1954.

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean SARRAILH.

